UNIVERSITÉ DE STRASBOURG --- FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 1944-1945 N° 1

SYNTHÈSES D'α-AMINO-NITRILES

ET DE LEURS DÉRIVÉS AMIDÉS ET ANILIDÉS

à partir de la Diéthylamine et de la Pipéridine

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT le 9.12.1944

DEVANT LA

FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

EN VUE DE L'OBTENTION DU GRADE

DE DOCTEUR EN PHARMACIE (ETAT)

par

André BARRIÈRE, Pharmacien.

Examinateurs de la Thèse

M. Y. VOLMAR, Professeur, Président.
M. CH. LAPP, Professeur, *Juge,*
M. P. CORDIER, Professeur, —
M. D. GAUTHIER, Professeur à l'Ecole de Clermont.

CLERMONT-FERRAND
IMPRIMERIE RÉGIONALE, 37, rue Montlosier

1944

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG --- FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 1944-1945 N° 1

SYNTHÈSES D'α-AMINO-NITRILES

ET DE LEURS DÉRIVÉS AMIDÉS ET ANILIDÉS

à partir de la Diéthylamine et de la Pipéridine

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
DEVANT LA
FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG
EN VUE DE L'OBTENTION DU GRADE
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par

André BARRIÈRE, Pharmacien.

Examinateurs de la Thèse

M. Y. VOLMAR, Professeur, Président.
M. CH. LAPP, Professeur, *Juge,*
M. P. CORDIER, Professeur, —
M. D. GAUTHIER, Professeur à l'Ecole de Clermont.

CLERMONT-FERRAND
IMPRIMERIE RÉGIONALE, 37, rue Montlosier
—
1944

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ de PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. N..... *Doyen.*
VOLMAR, *Assesseur*, ✻, I. ❦
MARANDON, *Secrétaire*, ✻, ❀, ✠, ❦

PROFESSEURS

MM.	VOLMAR, ✻, I. ❦.....	*Chimie organique.*
	GUILLAUME, O. ✻, ✠, ❀, ❦	*Pharmacie galénique.*
	LAPP, I ❦	*Chimie analytique.*
	CORDIER, ❦	*Pharmacie chimique.*
	R. SARTORY, ❦ ❀.....	*Matière médicale.*
	DUQUENOY.....	*Toxicologie.*
	N.....	*Bactériologie.*
	N.....	*Botanique.*

COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.	VOLMAR.....	*Chimie minérale.*
	GUILLAUME.....	*Zoologie.*
	LAPP.....	*Physique.*
	PRÉLOT.....	*Législation et Déontologie.*
	CORDIER.....	*Chimie biologique.*
	R. SARTORY.....	*Cryptogamie.*
	N.....	*Pharmacodynamie.*
	N.....	*Hygiène.*
	N.....	*Hydrologie.*

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM.	COLLARD, ✻, ✠, I. ❦.....	*Chimie pharmaceutique.*
	JÆGER.....	*Histoire naturelle.*
	LEDOUX, ✠.....	*Bactériologie et Parasitologie.*
	N.....	*Chimie et Physique.*

A MON MAITRE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR

DAMIEN GAUTHIER

Professeur de Chimie à l'Ecole de plein exercice
de Médecine et de Pharmacie de Clermont-Ferrand

L'Hommage de profonde reconnaissance
et de respectueux attachement.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR

YVES VOLMAR

Professeur de Chimie Générale
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

Hommage de ma sincère gratitude.

A MES EXAMINATEURS :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAPP

Professeur d'analyse chimique et Toxicologique
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

MONSIEUR LE PROFESSEUR CORDIER

Professeur de Pharmacie Chimique
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

Respecteux hommages.

INTRODUCTION

La facilité avec laquelle le groupement fonctionnel -CN des Nitriles peut être transformé en divers autres groupements fonctionnels, donne à ces corps une particulière importance, puisqu'elle permet de les utiliser bien souvent, en tant que matières premières, pour la préparation synthétique d'un grand nombre d'autres composés organiques de nature très variée.

1. — C'est ainsi que par une *hydrolyse* plus ou moins avancée, suivant les conditions expérimentales, on obtient une Amide ou un Acide :

$$R.CN + H^2O \longrightarrow R.CONH^2$$

$$R.CN + 2\,H^2O \longrightarrow R.COONH^4 \xrightarrow{ClH} R.COOH \quad \xrightarrow[KOH]{} R.COOK$$

(Dumas (1), Beckurts et Otto (2), Engler (3).)

2. — Leur *hydrogénation* par l'hydrogène naissant, soit par le procédé de Mendius (4), le premier en date (acide + métal), soit par celui de Ladenburg (5), plus souvent employé aujourd'hui (alcool absolu + Na), les convertit en Amines primaires :

$$R.CN + 4\,H \longrightarrow R.CH^2NH^2$$

Ce même résultat peut être atteint en utilisant l'hydrogène moléculaire, mais en opérant alors par catalyse, en présence de nickel ou de cuivre, suivant le procédé de Sabatier et Senderens (6). En pareil cas, il est vrai, l'opération est moins avantageuse que les précédentes, car elle aboutit toujours en réalité à la production d'un mélange d'amines primaire, secondaire, tertiaire.

Une *hydrogénation limitée,* réalisée dans des conditions appropriées, au lieu de saturer la triple liaison en-

tre les atomes C et N du groupement fonctionnel, la transforme seulement en liaison double et donne ainsi une Aldimine :

$$R.C=N+2H \longrightarrow R.CH=NH$$

C'est ainsi qu'en effectuant l'hydrogénation par le procédé catalytique de Sabatier et Senderens (6), mais en ayant soin d'opérer sous pression réduite, Grignard et Escourrou (7) ont réussi à atténuer l'activité du catalyseur au point d'obtenir uniquement l'aldimine correspondant au Nitrile traité.

Un autre moyen de limiter l'hydrogénation est celui que Stephen (8) a fait connaître et qui consiste à faire agir sur le Nitrile un système réducteur convenable, tel le système $Cl^2Sn + 2\ ClH$ (anhydre). L'hydrogène naissant, fourni de la sorte, convertit aisément le Nitrile en Imine, et celle-ci, en présence d'un excès de ClH donne en réalité un Chlorhydrate cristallisé, facile à isoler. Si l'on vient ensuite à traiter ce corps par l'eau, il s'hydrolyse avec facilité en formant l'aldéhyde correspondante :

$$R.CH=NH+H^2O \longrightarrow NH^3+R.CHO$$

C'est là, pour les aldéhydes, un mode de synthèse très avantageux en bien des cas.

3. — Quand on fait réagir du *gaz chlorhydrique sec* sur la solution d'un nitrile dans l'alcool absolu, il y a, comme l'ont démontré Pinner et Klein (9), une addition de ces corps et production du Chlorhydrate d'un ester iminé :

$$R.C.=N+C^2H^5OH+ClH \longrightarrow R.C\begin{matrix}\diagup NH, ClH \\ \diagdown O\ C^2H^5\end{matrix}$$

Or, un tel composé, sous l'action de l'eau, se transforme en l'ester $R.COOC^2H^5$; si bien que par l'opération dite d'Alcoolyse, qui consiste à effectuer la précédente réaction, non plus avec de l'alcool absolu, mais avec de l'alcool à 90°, on passe directement du nitrile à l'ester (Beckurts et Otto (9).)

D'autre part, ces esters-iminés peuvent réagir sur l'ammoniac ou sur une amine pour engendrer des Amidines :

$$R.C.\begin{matrix}\diagup OC^2H^5 \\ \diagdown NH\end{matrix}+H.NH^2 \longrightarrow C^2H^5\ OH+R.C\begin{matrix}\diagup NH \\ \diagdown NH^2\end{matrix}$$

composés longuement étudiés par Piuner (7) et aussi par Wallach (11).

4. — Rappelons enfin la réaction importante, découverte par Blaise (12), entre un nitrile et un composé organo-magnésien, laquelle, par l'intermédiaire d'une cétimine que l'eau hydrolyse avec une extrême facilité, permet d'aboutir à une cétone :

$$R^1C\equiv N + R^2MgX \longrightarrow R^1.C\begin{cases}NMgX\\R^2\end{cases}$$

$$R^1C\begin{cases}NMgX\\R^2\end{cases} + HOH \longrightarrow Mg\begin{cases}X\\OH\end{cases} + R^1C\begin{cases}NH\\R^2\end{cases}$$

$$R^1C\begin{cases}NH\\R^2\end{cases} + H^2O \longrightarrow NH^3 + R^1.CO.R^2$$

Cette action des magnésiens sur les nitriles, a été étudiée, après Blaise, par de nombreux chercheurs dans les diverses séries ; elle les a conduits généralement aux cétones correspondantes avec de bons rendements.

Quant à l'imine intermédiaire, elle est habituellement si instable en présence de l'eau que sa formation transitoire a pu passer tout d'abord inaperçue. Ce terme a été isolé pour la première fois par Plancher et Giumelli (13) dans l'action du magnésien du bromobenzène sur un nitrile dérivant du Diméthylindol.

D'une façon générale, lorsque le Nitrile et le magnésien sont tous les deux aromatiques on arrive aisément à isoler les cétimines correspondantes comme l'ont fait Bary (14), ainsi que Tchitchibabin et Koriaguine (15). Même avec un magnésien aliphatique et un nitrile aromatique Moureau et Mignonac (16), de même que Jaspars (17), ont pu isoler des cétimines avec des rendements élevés.

Ces diverses transformations fort importantes que nous venons de rappeler sommairement, ne s'appliquent pas seulement aux nitriles à fonction simple, mais elles restent encore possibles, lorsque d'autres groupements fonctionnels accompagnent le groupement nitrile dans une même molécule, ce qui accroît encore considérablement le champ de la synthèse.

1. — Par exemple, un *Oxynitrile,* tel une cyanhydrine aldéhydique R.CHOH-CN, donnera par une hydrolyse qu'on pourra pousser plus ou moins, soit l'Oxyamide R.CHOH-CONH², soit l'Oxyacide R.CHOH-COOH.

C'est de cette façon, notamment, qu'il est commode de réaliser la synthèse de l'Acide lactique CH³-CHOH-COOH à partir de la Cyanhydrine de l'Acétaldéhyde CH³-CHOH-CN comme l'ont fait pour la première fois

A. Gautier et Simpson (18), ou celle de l'Acide Mandélique C^6H^5-CHOH-COOH à partir de la Cyanhydrine de la Benzaldéhyde C^6H^5-CHOH-CN (Spiegel (19), Tiemann (20).)

2. — De la même façon les *Alcoyloxynitriles* des types R.O-CH^2-CN ou R.O-CH(-R^1)-CN pour lesquels D. Gauthier (21) a fait connaître un mode avantageux de préparation, permettent de passer aisément, par hydrolyse, ou par alcoolyse, aux composés suivants qui associent dans leur molécule la fonction éther-oxyde aux fonctions Amide, acide ou ester :

R.O-CH^2-$CONH^2$ R.O-CH(R^1)-$CONH^2$

R.O-CH^2-COOH R.O-CH(R^1)-COOH

R.O-CH^2-$COOC^2H^5$ R.O-CH(R^1)-$COOC^2H^5$

3. — Par application de la réaction de Blaise (loc. cit.) aux *Oxynitriles,* R^1.CHOH-CN, D. Gauthier (22) a pu obtenir avec d'excellents rendements les Oxycétones R^1.CHOH-CO-R^2, et comme ces derniers corps, en leur qualité d'alcools secondaires, sont susceptibles de perdre de l'hydrogène par simple catalyse sur cuivre réduit, on trouve dans ces réactions un nouveau mode de synthèse des α-Dicétones du type le plus général R^1.CO-CO-R^2.

4. — Cette même réaction de Blaise, appliquée aux *Alcoyloxynitriles* dont nous venons de parler, les transforme avec non moins de facilité en alcoyloxycétones, lesquelles, à leur tour, se prêtent à différentes transformations (Béhal et Sommelet (23) ; D. Gauthier (24) :

R.O-CH^2-CN ⟶ R.O-CH^2-CO-R'

R-O-CH(R^1)-CN ⟶ R.O-CH(R^1)-CO-R'

5. — Si un corps associe dans sa molécule le groupement *Carboxyle* au groupement Nitrile, on pourra en-

core, par hydrolyse, le transformer en Diacide. C'est le cas notamment de l'Acide cyanacétique $CN\text{-}CH^2\text{-}COOH$ avec lequel on effectue de la sorte la synthèse du corps important que représente l'Acide Malonique $COOH\text{-}CH^2\text{-}COOH$ (Synthèse de Hugo Muller (25), à partir du Cyanacétate d'éthyle ; Synthèse de Kolbe (26) à partir de l'acide cyanacétique même).

6. — Parmi les corps chez lesquels la fonction Nitrile se trouve accompagnée d'une autre fonction organique, le groupe des *Amino-Nitriles* présente un intérêt tout spécial. C'est qu'en effet, par hydrolyse de leur groupement nitrile, ces composés se trouvent transformés en Amino-acides, et l'on sait que ces derniers, et plus particulièrement les α-Amino-acides, jouent un rôle considérable en physiologie. Ils constituent, en effet, le degré ultime de désintégration des matières albuminoïdes ou protides, et, à ce titre, attirent tout particulièrement l'attention des biologistes ; tels sont :

le Glycocolle $H^2N\text{-}CH^2\text{-}COOH$ (hydrolyse de la gélatine) ;

la Sarcosine $CH^3\text{-}HN\text{-}CH^2\text{-}COOH$ (hydrolyse du suc musculaire) ;

l'Alanine $CH^3\text{-}CH\begin{cases}NH^2\\COOH\end{cases}$ (hydrolyse de la soie) ;

la Leucine $\begin{matrix}CH^3\\CH^3\end{matrix}\!\!\rangle CH\text{-}CH^2\text{-}CH\begin{cases}NH^2\\COOH\end{cases}$ (hydrolyse de la corne et de la caséine).

L'Alanine, par exemple, qui se trouve dans tous les protides et dont l'intérêt tient aux nombreux dérivés auxquels elle peut donner naissance, soit par décomposition microbienne (éthylamine, acides lactique et pyruvique), soit par condensation (cystéine, sérine, phénylalanine, tyrosine, tryptophane, histidine), s'obtient commodément par synthèse en hydrolysant l'Amino-propionitrile

$$CH^3\text{-}CH\begin{cases}CN\\NH^2\end{cases}$$

Depuis les travaux de A. Strecker (27) qui, le premier, réalisa cette synthèse, de nombreux chercheurs se sont appliqués à obtenir des Amino-nitriles, à élucider leur mode de formation et à les utiliser pour effectuer la synthèse d'amino-acides variés. Pour n'en citer que quelques-uns, nous nommerons ici : Kolbe (28), Kekule (29), H. Strecker (30), Heintz (31), Urech

(32), Erlenmeyer (33-34), Tiemann (35)â Ljubawin (36), Eschweiler (37), Gulewitsch (38), Delépine (39), Bucherer et Grolée (40), Wasmus (41), Iavelow (42), Zelinsky et Stadnikow (43), Snyessarew (44), Sanie (45).

Ce sont précisément ces α-Amino-Nitriles qui ont retenu notre attention et que nous avons choisis comme point de départ de nos recherches.

Il nous a paru intéressant, en effet, de réaliser la synthèse de quelques-uns de ces composés, soit pour ajouter de nouvelles caractéristiques à ceux qui ont été décrits déjà et dont nous donnerons plus loin la bibliographie, soit pour en faire connaître de nouveaux, soit encore pour les faire servir chacun à la synthèse d'autres composés dans lesquels la fonction amine initiale se trouverait conservée, tandis que la fonction Nitrile, si diversement modifiable comme nous venons de le rappeler, s'y trouverait remplacée par une autre, grâce à des traitements appropriés.

Précisons tout d'abord que pour ne pas donner trop d'ampleur à une telle étude, nous nous sommes limité à la préparation d'Amino-Nitriles dérivant tous, soit de la Diéthylamine, soit de la Pipéridine, et se présentant sous l'une ou l'autre des formes suivantes, où le groupement Amine est toujours tertiaire :

(I) $(C^2H^5)_2N\text{-}CH^2\text{-}CN$ $\qquad C^5H^{10}\,N\text{-}CH^2\text{-}CN$

(II) $(C^2H^5)_2N\text{-}CH(R)\text{-}CN$ $\qquad C^5H^{10}\,N\text{-}CH(R)\text{-}CN$

(III) $(C^2H^5)_2N\text{-}C(R^1)(R^2)\text{-}CN$ $\qquad C^5H^{10}\,N\text{-}C(R^1)(R^2)\text{-}CN$

R, R^1, R^2 représentant des alcoyles.

Pour les raisons que nous allons exposer, nous nous sommes attaché ensuite à remplacer, par des moyens appropriés, dont certains sont nouveaux, le groupement -CN de ces Amino-nitriles par les groupements

$-CONH^2$ $\qquad -COOC^2H^5$ $\qquad -CONHAr$

de façon à obtenir trois autres séries de composés représentant respectivement des

α-Amino-amides, α-Amino-esters, α-Amino-anilides

A l'intérêt d'ordre purement chimique que la synthèse de tels corps et l'étude de leurs propriétés présentaient pour nous, s'en ajoutait encore un autre, car, en définitive, l'idée directrice de notre travail nous est venue des considérations suivantes :

Dans les traités de Pharmacodynamie, ou de Pharmacie-chimique que nous avons pu consulter, nous n'avons trouvé aucune indication précise relative aux propriétés physiologiques de la fonction Nitrile, exception faite, bien entendu, pour le plus simple de tous les Nitriles, le Nitrile formique, ou acide cyanhydrique, qui, en raison de sa constitution spéciale, présente un caractère tout particulier ; acide cyanhydrique et cyanures, reçoivent, on le sait, des applications en thérapeutique à cause de leur pouvoir sédatif, ou calmant lorsqu'ils agissent à faible dose.

A vrai dire, les oxynitriles tels que C^6H^5-CHOH-CN (nitrile mandélique), CC^{13}-CHOH-CN (Chloral cyanhydrine) de Pinner (46) sont également utilisés ; mais ces oxynitriles ou cyanhydrines, formés à partir d'une Aldéhyde et de l'acide cyanhydrique, sont si facilement dissociables qu'ils sont employés précisément parce qu'ils sont susceptibles de libérer cet acide, lequel, dès lors, exerce son action propre habituelle. Ces cyanhydrines, en somme, ne font que remplacer la solution officinale de l'acide, ou l'eau de laurier-cerise.

La pharmacopée mentionne aussi certains Nitriles stables, mais à fonction plus complexe, comme le Zymphène, c'est-à-dire le Méta-oxy-cyano-cinnamate de sodium :

$$C^6H^4 \begin{matrix} \overset{(1)}{\diagup OH} \\ \underset{(3)}{\diagdown CH} \end{matrix} = C \begin{matrix} \diagup CN \\ \diagdown COONa \end{matrix}$$

l'un des plus simples représentants d'une série de corps analogues obtenus par Fiquet (47). De tels corps ont le pouvoir d'exciter la sécrétion des glandes stomacales ou intestinales. Toutefois, si l'on remarque que la fonction phénolique, et aussi la double liaison, manifestent toujours une activité physiologique assez forte, rien ne prouve, a priori, que le groupement -CN intervienne pour sa propre part dans l'activité constatée chez ces corps.

Nous nous sommes donc posé la question de savoir si le groupement -CN d'un corps à fonction Nitrile bien caractérisée restait complétement inerte au point de vue pharmacodynamique, ou bien pouvait présenter une réelle activité.

L'insolubilité d'un Nitrile proprement dit, pourrait être, semble-t-il a priori, une cause d'inertie. En effet, chez d'autres corps, les alcools par exemple, on constate que si les premiers termes, solubles, manifestent une activité physiologique, laquelle augmente avec le nombre des atomes de carbone de la chaîne carbonée, cette activité disparaît à partir d'une chaîne à 10 atomes de carbone, et cela parce que l'alcool devient alors insoluble (Hugounenq et Florence) (48).

Nous en sommes donc venu à penser qu'en faisant disparaître cette insolubilité, cause possible d'inertie, la précédente question pourrait être tranchée.

Or, en associant dans un même corps, les fonctions Amine et Nitrile, nous conservons à ce corps un caractère basique, si bien qu'en le traitant par un acide approprié, par ClH notamment, nous arrivons à en faire un sel soluble sur lequel pourront porter des essais pharmacodynamiques.

Sans doute, la fonction amine pourra-t-elle, dans ces conditions, intervenir pour son propre compte et rendre difficile la manifestation d'une activité appartenant exclusivement au seul groupement Nitrile. Toutefois, les données que l'on possède déjà au sujet des propriétés physiologiques d'une Amine tertiaire sont assez nettes pour qu'il semble possible a priori d'interpréter les résultats des expériences effectuées et de se rendre compte s'ils doivent être attribués uniquement à la fonction Amine ou à l'ensemble des deux fonctions coexistantes.

De toute façon, l'étude pharmacodynamique du système Amino-Nitrile, qui ne nous semble pas avoir été faite jusqu'à présent et que nous pouvions tenter d'ébaucher, donnait encore plus d'attrait aux essais de synthèse que nous nous proposions d'entreprendre.

Au reste, dans l'hypothèse où la fonction Nitrile ne semblerait intervenir en rien dans l'activité manifestée par les corps en question, nous pouvions garder l'espoir

qu'il n'en serait plus de même si nous venions à substituer au groupement -CN de leur molécule, soit le groupement Amide -$CONH^2$, soit le groupement anilide -CONHAr (Ar, aryle). Ces derniers groupements, on le sait, présentent une activité très nette et il paraît fort probable que celle-ci se trouverait renforcée ici par la présence du groupement Aminé. Cette prévision s'est trouvée confirmée, au cours de nos recherches bibliographiques par les indications récentes de Erdkman et Löfgren (49) au sujet de quelques Amino-anilides que nous aurons l'occasion de mentionner par la suite, lesquelles, d'après ces expérimentateurs, ont un pouvoir anesthésique.

Enfin, il devenait tout naturel de penser que nos composés du type (III), c'est-à-dire les plus ramifiés, devraient présenter une activité supérieure à celle des deux types précédents, puisque c'est un fait général en pharmacodynamie que plus les ramifications d'une chaîne carbonée se multiplient, plus marquée est l'activité du composé. C'est ainsi que les

Dialcoyl-phénylacétamides $C^6H^5-C\begin{matrix}R^1\\R^2\end{matrix}CONH^2$

sont des hypnotiques nettement caractérisés d'après les constatations de Lumière et Perrin (50), alors que l'Amide phénylacétique $C^6H^5-CH^2-CONH^2$ n'est pas, à proprement parler un hypnotique.

En définitive, c'est donc à la suite de telles considérations que nous avons entrepris la synthèse et l'étude des α-Amino-nitriles des types (I), (II), (III) précédemment indiqués, et que, parmi les diverses transformations possibles de leur groupement -CN, nous avons choisi celles qui devaient faire de ces composés des Amino-amides primaires, ou des Amino-anilides, l'obtention de ces dernières nous ayant conduit à préparer préalablement les Amino-esters correspondants.

Pour en faciliter l'exposé, notre travail sera subdivisé de la façon suivante :

Synthèse et étude
des composés suivants et de quelques-uns de leurs sels :

A. α-Aminonitriles
- *a.* Type $R^2.N\text{-}CH^2\text{-}CN$
- *b.* Type $R^2.N\text{-}CH(R_1)\text{-}CN$
- *c.* Type $R^2.N\text{-}C(R_1)(R_2)\text{-}CN$

B. α-Aminoamides
- *a.* Type $R^2.N\text{-}CH^2\text{-}CONH^2$
- *b.* Type $R^2.N\text{-}CH(R_1)\text{-}CONH^2$
- *c.* Type $R^2.N\text{-}C(R_1)(R_2)\text{-}CONH^2$

C. α-Aminoanilides
- *a.* Type $R^2.N\text{-}CH^2\text{-}CONHAr$
- *b.* Type $R^2.N\text{-}CH(R_1)\text{-}CONHAr$
- *c.* Type $R^2.N\text{-}C(R_1)(R_2)\text{-}CONHAr$

Avant d'entrer dans le détail de nos recherches, qu'il nous soit permis d'adresser ici à notre maître,

Monsieur le Professeur DAMIEN GAUTHIER,

Professeur de Chimie à l'école de plein exercice de Médecine et de Pharmacie de Clermont-Fd,

l'expression de notre reconnaissance pour les conseils et les savantes directives qu'il n'a cessé de nous prodiguer. Grâce à lui et à son expérience, nous avons pu mener à bien ce travail qu'il nous a inspiré et que nous avons effectué dans son laboratoire.

Nous tenons également à exprimer ici notre gratitude à

Monsieur le Professeur VOLMAR,

Professeur de chimie organique
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg,
Membre correspondant de l'Académie de Médecine,

qui a bien voulu accepter la présidence de notre jury et ne nous a ménagé au cours de nos recherches, ni ses conseils, ni ses encouragements.

Nous remercions aussi Messieurs les Professeurs LAPP et CORDIER qui ont bien voulu accepter de faire partie de notre jury de thèse.

PREMIERE PARTIE

A. — α-DIETHYLAMINO- et α-PIPERIDYLAMINO-NITRILES

Si les premières synthèses des -Amino-acides, comme les acides

α-Amino-propionique $CH^3\text{-}CH\begin{matrix}\diagup NH^2\\ \diagdown COOH\end{matrix}$

α-Amino-isobutyrique $\begin{matrix}CH^3\diagdown\\ CH^2\diagup\end{matrix}CH\begin{matrix}\diagup NH^2\\ \diagdown COOH\end{matrix}$

dont la fonction amine est primaire, étaient réalisées par l'hydrolyse des α-Amino-nitriles correspondants, ceux-ci, généralement, n'étaient pas isolés au préalable. Leur formation était provoquée en faisant réagir soit l'acide cyanhydrique sur les Aldéhydates d'ammoniac (Strecker), soit le Cyanure d'Ammonium sur une Aldéhyde (Ljubavin), le Cyanure d'ammonium pouvant être remplacé par le système Chlorure d'ammonium + Cyanure de potassium (Zelinsky et Stadnikov), soit encore l'ammoniac sur une Cyanhydrine (Tiemann, Escheveiler, Klages), (51). En définitive, ces diverses façons de procéder, revenaient toujours à faire intervenir les trois corps : Acide cyanhydrique, Ammoniac, Aldéhyde (ou Cétone).

Il se produisait ainsi, dans cette formation d'Amino-nitriles, une réaction complexe, qui a donné lieu à bien des interprétations et des discussions entre les nombreux expérimentateurs qui se sont occupés de la question et dont nous avons cité déjà les principaux.

Quoi qu'il en soit du mécanisme de cette réaction, une hydrolyse, provoquée par addition d'acide chlorhydrique ou d'acide Sulfurique, à l'ensemble des produits résultants, permettait toujours d'obtenir un Amino-acide.

En fait, on arrive aisément aujourd'hui à préparer les Cyanhydrines pures, surtout si l'on applique la technique d'Ultée (52), de sorte qu'en traitant ces Cyanhy-

drines par NH^3, à chaud, en tube scellé, pendant quelques heures, il est possible d'avoir sans trop de peine l'Amino-nitrile correspondant. C'est ainsi, par exemple, que KLAGES (51) a obtenu l'Amino-acéto-nitrile $CN-CH^2-NH^2$ en traitant la Cyanhydrine de l'Aldéhyde formique par NH^3 en solution alcoolique.

Cette méthode reste applicable à l'obtention des α-Amino-nitriles dans lesquels la fonction Amine est secondaire ou tertiaire ; il suffit alors de remplacer NH^3 par une amine primaire ou secondaire. On a en effet, par condensation :

$$\begin{matrix} R \\ R \end{matrix}\!\!>\!NH + R_1CHOH\text{-}CN \longrightarrow H^2O + \begin{matrix} R \\ R \end{matrix}\!\!>\!N\text{-}\underset{\displaystyle R_1}{\underset{|}{CH}}\text{—}CN$$

C'est de cette manière que Klages encore a préparé le Diéthylamino-acétonitrile $\begin{matrix} C^2H^5 \\ C^2H^5 \end{matrix}\!\!>\!N\text{-}CH^2\text{-}CN$ (condensation du nitrile glycolique avec la Diéthylamine), le Diéthylamino-propionitrile $(C^2H^5)^2N\text{-}\underset{\displaystyle CH^3}{\underset{|}{CH}}\text{-}CN$ (condensation du Nitrile lactique + Diéthylamine) et que Klages et Margolinsky (53) ont pareillement préparé le Nitrile Pipérido-Acétique $C^5H^{10}\text{-}N\text{-}CH^2\text{-}CN$ (condensation du Nitrile glycolique + Pipéridine). D'une façon analogue, Warunis et Sachs (54) ont obtenu un certain nombre d'Amino-nitriles, tel que le Méthyl-Phényl-Amino-acétonitrile $\begin{matrix} C^6H^5 \\ CH^3 \end{matrix}\!\!>\!N\text{-}CH^2\text{-}CN$ à partir d'Amines aromatiques

Depuis lors, Klages et Margolinsky ont fait connaître un autre procédé plus commode pour préparer les divers Amino-nitriles qui peuvent se ranger dans l'un ou l'autre des quatre types suivants :

(1) $R\text{-}NH\text{-}CH^2\text{-}CN$ (2) $\begin{matrix} R \\ R' \end{matrix}\!\!>\!N\text{-}CH^2\text{-}CN$

(3) $R\text{-}\underset{\displaystyle R_1}{\underset{|}{NH}}\text{-}CH\text{-}CN$ (4) $\begin{matrix} R \\ R' \end{matrix}\!\!>\!N\text{-}\underset{\displaystyle R_1}{\underset{|}{CH}}\text{-}CN$

Ce procédé qui a été utilisé également, à la même époque, par Bucherer (55), Knoevenagel (56), Knoevenagel et Mercklin (57), consiste à faire réagir le Cyanure de potassium ou de sodium sur le dérivé sul-

foné qui se forme lorsqu'on traite par une Amine primaire ou secondaire, la combinaison bisulfitique d'une aldéhyde. Les réactions qui se produisent peuvent se traduire de la façon suivante :

$$R^1CHO + SO^3NaH \longrightarrow R^1CH\begin{matrix}OH\\SO^3Na\end{matrix}$$

$$\begin{matrix}R\\R\end{matrix}NH + R_1CH\begin{matrix}OH\\SO^3Na\end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix}R\\R\end{matrix}N\text{-}CH(R_1)\text{-}SO^3Na + H^2O$$

$$\begin{matrix}R\\R\end{matrix}N\text{-}CH(R_1)\text{-}SO^3Na + NaCN \longrightarrow SO^3Na^2 + \begin{matrix}R\\R\end{matrix}N\text{-}CH(R_1)\text{-}CN$$

Dans le cas où l'aldéhyde est l'aldéhyde formique, $R^1 = H$ et l'on aboutit alors à $\begin{matrix}R\\R\end{matrix}N\text{-}CH^2\text{-}CN$

Le procédé est d'exécution facile, puisque les corps employés peuvent réagir en solution aqueuse, ou hydroalcoolique, dans un ballon ouvert, à température peu élevée et dans un temps relativement court ; les rendements sont ordinairement très bons. Nous l'avons employé pour ceux de nos amino-nitriles qui rentrent dans les groupes (2) ou (4) et nous préciserons à propos de chacun d'eux, le mode opératoire.

Par contre, nous avons constaté qu'il ne s'applique plus dans le cas où l'Amino-nitrile désiré est du type plus général :

$$\begin{matrix}R\\R\end{matrix}N\text{-}C(R_1)(R_2)\text{-}CN$$

Au reste, nous n'avons trouvé mentionné aucun représentant de ce type dans la littérature chimique.

Nous sommes parvenu cependant à obtenir de tels corps en mettant à profit les essais effectués par le Professeur Gauthier dans son laboratoire dans le but de donner plus d'extension à la méthode préconisée par Zelinsky et Stadnikof pour la synthèse des α-Aminonitriles à fonction amine primaire. En substituant au Chlorure d'ammonium employé par les savants russes, le Chlorhydrate d'une amine, c'est-à-dire, dans le cas qui nous intéresse, le Chlorhydrate de Diéthylamine ou celui de Pipéridine, pour les mettre en réaction, en milieu aqueux ou hydroalcoolique, avec du Cyanure K

et une cétone, on aboutit fort bien au résultat cherché.

La génération de l'amino-nitrile peut alors s'expliquer par la succession des réactions suivantes :

(1) $CNK + H^2O \rightleftarrows CNH + KOH$

(2) $(C^2H^5)^2NH\text{-}ClH + KOH \longrightarrow ClK + H^2O + (C^2H^5)\text{-}^2NH$

(3) $R_1\text{-}CO\text{-}R_2 + CNH \longrightarrow \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix} \!\!>\!\! C \!<\!\! \begin{matrix} OH \\ CN \end{matrix}$

(4) $(C^2H^5)^2NH + HO\text{-}\overset{\displaystyle R_1}{\underset{\displaystyle R_2}{C}}\text{-}CN \longrightarrow H^2O + (C^2H^5)^2N\text{-}\overset{\displaystyle R_1}{\underset{\displaystyle R_2}{C}}\text{-}CN$

L'équilibre (1), en présence de la cétone, sera détruit par l'enlèvement de CNH lequel donne la réaction (3) tandis qu'en même temps, KOH disparaît pour donner la réaction (2) et comme, d'autre part, l'amine libérée transitoirement réagit sur la Cyanhydrine, tout se passe comme si la réaction (1) était une réaction totale.

α-AMINONITRILES $R^2N\text{-}CH^2\text{-}CN$

Ainsi que nous l'avons déjà fait remarquer dans notre introduction, nous étudierons seulement, parmi les corps de cette forme

le Diéthylamino éthane nitrile $\begin{matrix} C^2H^5 \\ C^2H^5 \end{matrix} \!\!>\!\! N\text{-}CH^2\text{-}CN$

et le Pipéridylamino éthane nitrile $C^5H^{10} = N\text{-}CH^2\text{-}CN$ que l'on désigne aussi sous les noms respectifs de :

Diéthylamino-acétonitrile.

et Pipéridylamino-acétonitrile.

Nous les avons préparés l'un et l'autre par chacune des deux méthodes que nous venons d'exposer afin de pouvoir comparer la valeur de celles-ci au point de vue de leur rendement.

I. — DIETHYLAMINOETHANE NITRILE

PRÉPARATION. — 1° *Par emploi du Bisulfite de Sodium.* — Dans un ballon de 500 cc. nous introduisons successivement :

Formol à 40 %. . . .	28 cm³	(0,4 molécule)
Bisulfite Na à 35 % . .	91 cm³	—
Diéthylamine à 98-99 %.	29 gr. 5	—

Cette addition doit être faite avec ménagements, car

elle donne lieu à un fort échauffement. Nous ajoutons ensuite une solution de

CNK.	26 gr.	(0,4 molécule)
Eau.	50 c^{m3}	—

Il se sépare immédiatement une couche huileuse surnageante. Nous agitons vivement pendant quelques instants ; enfin, nous laissons reposer et refroidir complètement. Nous séparons alors la couche supérieure en utilisant une ampoule à décantation et nous l'abandonnons pendant quelques heures sur du Carbonate de potassium bien sec pour la priver complètement d'eau. Enfin, nous procédons à une distillation sous pression réduite.

Eb. 18 ^{mm} = 67° Klages Eb. 24 = 70, 71

(Knoevenagel et Merklin indiquent Eb. 14 ^{mm} = 62°5).

La presque totalité du liquide distillé passe ainsi à cette température et nous en recueillons 38 gr., le rendement de l'opération est ainsi de 85 %.

2° *Par emploi de* $(C^2H^5)^2NH,HCl$. — Dans un ballon de 125 nous dissolvons

CNK.	6 gr. 5	(0,1 molécule)
Eau.	25 c^{m3}	—

puis

$(C^2H^5)^2NH.HCl$. . . .	11 gr.	(0,1 molécule)

Dans cette solution froide, nous ajoutons très progressivement

Formol à 40 %. . . .	7 cc.	(0,1 molécule)

Lors de cette dernière addition, il y a échauffement notable et il est bon de refroidir extérieurement dans un bain d'eau. Une couche huileuse se forme immédiatement et surnage. Nous agitons vivement pendant quelques instants, puis nous abandonnons le tout pendant une heure environ. Nous ajoutons alors du Carbonate de Potassium solide, lequel, se dissolvant dans la partie aqueuse, assure une séparation complète de l'Aminonitrile. Celui-ci est alors recueilli par décantation et abandonné pendant quelques heures sur du Carbonate K bien sec ; après quoi il est distillé sous pression réduite.

Eb. 32^{mm} = 78°

Nous recueillons 9 gr. 35 de liquide bouillant à cette température ; il n'y a pour ainsi dire pas de résidu.

Le rendement est donc très voisin de 84 % c'est-à-dire sensiblement équivalent à celui de la précédente opération.

Propriétés. — A la température ordinaire, ce composé se présente sous forme d'un liquide incolore, limpide, d'une consistance très légèrement huileuse. Son odeur, un peu camphrée, garde quelque chose de celle de l'acétonitrile et de celle des Amines grasses.

Peu soluble dans l'eau, mais soluble dans les solvants organiques usuels.

Densité. — A été déterminée par emploi d'un picnomètre :

$$D.\ 19°5 = 0{,}865$$

Indice de réfraction. — A été mesurée en lumière jaune à l'aide du réfractomètre de Féry :

$$n\ 19°5 = 1{,}385$$

Réfraction moléculaire. — Evaluée en fonction de la densité et de l'indice ci-dessus, par la formule classique de Lorentz et Lorenz :

$$R^m = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \frac{M}{d}$$

elle est

$$R^m = 30{,}352$$

Calculée d'après la loi de Landolt, en prenant pour réfraction de l'hydrogène, du carbone et du groupement CN les nombres

$$H = 1{,}037 \qquad C = 2{,}562 \qquad CN = 5{,}459$$

indiqués récemment par Bruylants et Merckx (58) et confirmés par Van der Hulst (59), au lieu des nombres

$$H = 1{,}100 \qquad C = 2{,}420 \qquad CN = 5{,}593$$

que l'on trouve dans les Tables en usage dans les laboratoires et qui sont habituellement ceux déterminés par Eisenlöhr (60), cette réfraction moléculaire a pour valeur :

$$R^m = 33{,}553$$

On constate ainsi un écart appréciable entre la valeur de la réfraction moléculaire expérimentale et celle de la Réfraction moléculaire calculée, cette dernière étant supérieure à la précédente. Ce même fait se reproduit pour les autres amino-nitriles étudiés : au lieu d'une exaltation de réfraction moléculaire comme en présentent un assez grand nombre de corps, les hydroxynitriles par exemple, il y a pour ces amino-nitriles un affaiblissement de cette réfraction moléculaire. On est donc amené à dire que l'association dans la même molécule et au voisinage immédiat l'un de l'autre, d'un groupement

amine tertiaire et du groupe nitrile est cause de cette atténuation de réfringence.

Caractère basique. — En sa qualité d'amine, le corps étudié présente un caractère basique qui lui permet de se combiner aux acides pour donner des sels dont quelques-uns constituent des espèces chimiques bien définies et cristallisent avec facilité, tels le Chlorhydrate, le perchlorate, le picrate. Cette basicité se manifeste encore par la coloration violette que prend la phtaléine du phénol ajoutée à une solution aqueuse du composé ; de même, de l'hélianthine, ou du rouge de méthyle, préalablement virés au rouge par une trace d'acide, reprennent leur teinte jaune quand on les introduit dans une telle solution.

Toutefois, ce caractère basique se trouve ici fort atténué par rappport à celui que présentent les amines aliphatiques, la présence du groupe nitrile exerçant une influence déprimante sur le caractère de la fonction amine. C'est ainsi que la phtaléine ne rougit plus quand on l'ajoute à une solution de l'amino-nitrile dans de l'alcool à 50° et même à 45°, alors qu'elle est nettement rougie par une solution de Diméthylamine ou de Pipéridine dans de l'alcool à 90°. Le même fait se reproduit d'ailleurs pour les autres amino-nitriles que nous avons étudiés et nous en avons tiré parti, comme nous allons le voir, pour le dosage volumétrique de leurs sels.

Toujours à cause de cette faible basicité, les sels à acides forts, comme le chlorhydrate, ou le perchlorate se trouvent hydrolysés en solution aqueuse et manifestent alors le caractère acide à l'égard des divers indicateurs colorimétriques, y comprise l'hélianthine.

Enfin, on constate que ce caractère basique permet aux solutions aqueuses, ou hydro-alcooliques du corps, de précipiter les solutions de sels de métaux lourds tels :

Sulfate de cuivre, qui donne un précipité vert.

Chlorure ferrique, qui donne un précipité rouille.

Sulfate de zinc, qui donne un précipité blanc.

Sulfate de nickel, qui donne un précipité blanc-verdâtre.

Chlorure de cobalt, qui donne un précipité rougeâtre.

Chlorhydrate $ClH.(C^2H^5)^2\text{-}N\text{-}CH^2\text{-}CN$. — Ce corps se prépare aisément en traitant l'Amino-nitrile en solution éthérée par de l'acide chlorhydrique en solution alcoolique ou mieux encore en solution éthérée, jusqu'à dépasser légèrement la neutralisation. Il se fait aussitôt

un précipité blanc ; par filtration sur un entonnoir de Buchner, nous le séparons de l'éther, nous l'essorons par aspiration à la trompe, et enfin nous le lavons à l'éther. Après l'avoir étalé sur une plaque poreuse, ou tout simplement sur une feuille de papier buvard, nous le laissons sécher au grand air.

Le rendement est très sensiblement égal au rendement théorique.

Propriétés. — Corps blanc cristallin, insoluble dans l'éther, mais soluble dans l'alcool et surtout dans l'eau. Par évaporation de ces dernières solutions, il donne de belles aiguilles prismatiques transparentes.

Son point de fusion, déterminé au bloc Maquenne, est voisin de 177°, mais déjà, à cette température, il éprouve un commencement de dissociation.

Analyse. Nous l'avons effectuée par volumétrie, en traitant, en milieu alcoolique et en présence de phtaléine du phénol, une prise d'essai exactement pesée de matière par une solution de Soude $\frac{N}{10}$ — jusqu'à virage de l'indicateur.

La Soude, déplaçant l'amino-nitrile de son Chlorhydrate, donne lieu à la réaction :

$$ClH.(C^2H^5)^2N\text{-}CH^2\text{-}CN + NaOH \longrightarrow ClNa + H^2O + (C^2H^5)^2N\text{-}CH^2\text{-}CN$$

En solution simplement aqueuse, cet amino-nitrile libéré, en raison de son caractère basique, provoquerait la coloration de la phtaléine ; mais, ainsi que nous l'avons précédemment signalé, ce caractère basique assez faible ne se manifeste plus dans un solvant hydro-alcoolique dont la teneur en alcool reste supérieure à 50 %, et, dans ces conditions, tout se passe comme si la soude réagissait sur de l'acide chlorhydrique libre.

On peut donc, soit dissoudre la prise d'essai de la substance dans un mélange hydro-alcoolique d'un degré légèrement supérieur à 50 % et la titrer par une solution de soude faite avec un pareil solvant hydro-alcoolique, soit, plus simplement, ajouter la prise d'essai à un volume suffisant d'alcool à 95° de telle façon qu'après l'addition d'une liqueur titrée de soude, faite comme d'ordinaire avec de l'eau, le mélange eau-alcool ait encore, au moment du virage, un degré alcoolique au moins égal à 50.

En fait, nous prélevons pour cela un poids du Chlo-

rhydrate voisin de 0 gr. 2 que nous plaçons dans une fiole avec 20 cm³ d'alcool à 95 et 4 ou 5 gouttes de solution alcoolique de phtaléine. Le volume de soude $\frac{N}{10}$ à ajouter reste ainsi inférieur à 20 cc. et par conséquent le virage se produit dans les conditions convenables.

Trois dosages successifs nous ont donné les résultats suivants :

Chlorhydrate pesé	Vol. soude $\frac{N}{10}$	Poids calculé pour $C_1H(C^2H^5)^2N\text{-}CH^2\text{-}CH$ d'après le volume de soude
—	—	—
0 gr. 250	17 cm³	0 gr. 2524
0 gr. 242	16 cm³	0 gr. 242
0 gr. 212	14 cm³	0 gr. 2123

La composition du Chlorhydrate, et par là même celle de l'amino-nitrile, se trouvent donc en très exacte concordance avec les formules qui leur sont attribuées.

Au lieu de phtaléine, on peut tout aussi bien employer le rouge de méthyle comme indicateur pour procéder à ce dosage.

Perchlorate $C10^4H.(C^2H^5)^2N\text{-}CH^2\text{-}CN$. — Ce sel s'obtient en ajoutant à une solution alcoolique de l'amino-nitrile la quantité correspondante d'acide perchlorique en solution, lui aussi, dans l'alcool. Il se forme un précipité cristallin, très blanc, d'un blanc de neige, que nous filtrons, essorons, lavons à l'éther, ou à l'alcool absolu et finalement laissons sécher au grand air.

Point de fusion : 93°.

Corps soluble dans l'eau, très peu dans l'alcool absolu, insoluble dans l'éther.

Analyse. — Effectuée, comme celle du Chlorhydrate, à l'aide d'une liqueur de Soude $\frac{N}{10}$, en milieu hydro-alcoolique d'un titre supérieur à 50 % a donné le résultat suivant :

Chlorhydrate pesé	Vol. Soude $\frac{N}{10}$	Poids calculé pour $C_1C^4H.(C^2H^5)^2N\text{-}CH^2\text{-}CN$ d'après le volume de soude
—	—	—
0 gr. 248	11 cm³ 15	0 gr. 246

Ce résultat est donc aussi en très bonne concordance avec la formule représentative du sel.

Picrate $(NO^2)^3 - C^6H^2OH - (C^2H^5)^2N - CH^2 - CN$. — Ce corps précipite en jaune quand on ajoute une solution d'acide picrique à celle de l'amino-nitrile.

Dissous dans une quantité d'eau chaude suffisante cristallise par refroidissement. Point de fusion : 136°.

2. — PIPERIDYLAMINO-ETHANE NITRILE

PRÉPARATION. — 1° *Par emploi du Bisulfite de Sodium.* — Faisant intervenir 0,2 moléc. de chacun des corps réagissants, nous introduisons successivement dans un ballon :

Formol à 40 %.	15 gr. soit 14 cm³
Bisulfite Na à 35 %. .	60 gr. soit 45 cm³ 5
Pipéridine.	17 gr. soit 19 cm³ 6

L'introduction de cette dernière occasionne un fort dégagement de chaleur. Sans refroidir, nous ajoutons une solution chaude de

CNK.	15 gr.
Eau.	30 cm³

Nous agitons, tout en continuant à chauffer un peu pendant quelques minutes à la flamme d'un brûleur, puis nous abandonnons la masse liquide au repos et au refroidissement. Une couche huileuse se sépare et surnage. Nous la recueillons par décantation et obtenons ainsi 25 gr. de produit brut, que nous mettons à sécher sur du Carbonate de potasse. Distillé sous la pression réduite de 105 mm., ce produit brut fournit à la température très fixe de 140° un poids d'amino-nitrile pur égal à 23 g. 8.

Le rendement de l'opération est particulièrement élevé puisqu'il représente 96 % du rendement théorique.

2° *Par emploi de* $C^5H^{10}NH.HCl$. — Nous avons encore employé 0,2 moléc. de chacun des corps réagissants.

Dans un ballon de 250 nous introduisons :

Pipéridine.	17 gr.
Eau.	20 cm³

et nous neutralisons à l'égard de l'hélianthine par de l'acide chlorhydrique au ½.

Après refroidissement, que nous activons par immersion du ballon dans un bain d'eau froide, nous ajoutons une solution de

CNK.	14 gr.
Eau.	20 cm³

et enfin très progressivement en refroidissant : Formol à 40 % : 14 cc.. Après agitation durant quelques instants, nous abandonnons au repos. L'amino-nitrile formé se sépare et surnage. Par décantation, nous recueillons encore 25 gr. de produit brut. Ce dernier, séché sur CO^3K^2, puis distillé, nous a fourni seulement 19 g. 1 d'amino-nitrile pur, poids qui correspond à 77 % du rendement théorique. Ce rendement, tout en étant très bon, est cependant moins avantageux que celui de la précédente opération.

Propriétés. — Ce composé, qui est liquide au-dessus de 19°, se solidifie en une masse cristalline quand il est refroidi énergiquement. Mais il reste assez facilement en surfusion et vers 14° ou 15° il se présente sous l'état liquide. Si l'on ajoute alors une trace d'un cristal obtenu dans une opération antérieure, la solidification se produit aussitôt en donnant lieu à un dégagement de chaleur très sensible.

Il est à peu près insoluble dans l'eau, mais soluble dans les solvants organiques usuels. Par évaporation de ses solutions on peut l'obtenir sous la forme de cristaux blancs.

Eb. 76^{mm} = 130°

Klages et Margolinsky qui, les premiers, ont obtenu cet amino-nitrile par action de la Pipéridine sur le nitrile glycolique, indiquent

Eb. 15 = 99 — 100°

Densité. — d 19° = 0,952.

Indice de réfraction. — n 19° = 1,421.

Réfraction moléculaire. — D'après la formule de Lorentz et Lorentz en fonction de l'indice et de la densité, on trouve : $R^m = 33,051$

D'après la loi de Landolt :

$R^m = 36,115$

Basicité. — Comme le précédent, cet amino-nitrile présente un caractère basique affaibli par la présence du groupement nitrile, mais assez accusé cependant pour se manifester à l'égard des indicateurs et pour permettre la formation de sels par union aux acides forts.

Chlorhydrate $C^5H^{10}N\text{-}CH^2\text{-}CN.ClH$. — Il s'obtient facilement et en quantité à peu près théorique en traitant une solution éthérée de l'amino-nitrile par la quantité correspondante de ClH en solution dans l'alcool absolu. Le précipité blanc, cristallin, qui se forme aussitôt, est

filtré, essoré, lavé à l'éther et enfin séché au grand air.

Point de fusion : 168°.

Analyse. — Un dosage volumétrique par une solution de soude $\frac{N}{10}$ — dans les conditions que nous avons indiquées à propos du Chlorhydrate de diéthylamino-acétonitrile, nous a fourni le résultat suivant :

Chlorhydrate pesé	Vol. soude $\frac{N}{10}$	Poids calculé pour $C_1H.C^5H^{10}N\text{-}CH^2\text{-}CN$ d'après le volume de soude
—	—	—
0 gr. 250	12 cc. 55	0 gr. 2496

La concordance est donc excellente.

Perchlorate $C10^4H.C^5H^{10}N\text{-}CH^2\text{-}CN$. — Obtenu à la façon du Chlorhydrate se présente sous forme de grains cristallins très blancs.

Point de fusion : 100°.

Analyse. — Faite volumétriquement, comme celle du Chlorhydrate, à l'aide d'une solution de soude $\frac{N}{10}$ a donné pour résultat :

Perchlorate pesé	Vol. Soude $\frac{N}{10}$	Poids calculé pour $C_{10}{}^4H.C^5H^{10}N\text{-}CH^2\text{-}CN$ d'après le volume de soude
0 gr. 258	11 cc. 5	0 gr. 2582

Une fois de plus, entre l'expérience et la théorie on peut constater un accord tout à fait satisfaisant.

b) AMINONITRILES $R^2.N\text{-}CH\text{-}CN$ (R′)

Les amino-nitriles de cette forme que nous avous préparés sont ceux qui derivent, d'une part, de la Diéthylamine, ou de la Pipéridine et, d'autre part, des Aldéhydes suivantes : Ethanal, Butanal, Méthyl-propanal, Heptanal.

1. — DIETHYLAMINO-2 PROPANENITRILE

$(C^2H^5)^2N\text{-}CH\text{-}CN$ (CH^3)

Cet amino-nitrile a été tout d'abord obtenu par Klages par condensation du nitrile lactique avec la Diéthylamine, puis par Knoevenagel et Mercklin par le procédé au bisulfite que nous avons précédemment indiqué.

Préparation. — Nous l'avons préparé par emploi du Chlorhydrate de Diméthylamine, du Cyanure K et de l'éthanal en opérant comme dans le cas du Diéthylamino étanenitrile précédemment étudié.

De la sorte, nous avons isolé par distillation fractionnée, avec un rendement de 80 %, un liquide incolore dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

Eb. $33^{mm} = 82°$ (d'après Klages : Eb. 27 = 81°)
(d'après Knoevenagel : Eb. 17 = 68°)

d. $22°5 = 0,8506$

n. $22°5 = 1,380$

Réfraction moléculaire. — De ces deux dernières données ont déduit $R^m = 34.298$ tandis que cette réfraction moléculaire calculée d'après la loi de Landolt est $R^m = 38,189$.

Chlorhydrate. — Se produit lorsqu'on traite une solution de l'Amino-nitrile dans l'éther par une solution de gaz Chlorhydrique dans l'éther également. Il se forme ainsi un précipité blanc qu'on ne peut conserver à l'air libre, car il est très déliquescent.

Perchlorate. — Obtenu en traitant une solution alcoolique de l'Amino-nitrile par la quantité correspondante d'acide perchlorique dissous également dans l'alcool.

Comme le précédent, ce sel est très hygroscopique et pas plus que lui par conséquent, ne convient bien pour représenter l'Amino-nitrile sous forme d'une combinaison stable bien définie. Aussi, avons-nous cherché à obtenir un autre sel réalisant cette dernière condition ; nous l'avons trouvé dans l'Oxalate.

Oxalate. — Nous avions pensé tout d'abord pouvoir obtenir l'Oxalate neutre en mettant en réaction, au sein de l'alcool absolu, deux molécules d'aminonitrile pour une d'acide. Dans ces conditions, il se produit bien un précipité cristallin, très blanc, facile à isoler et à conserver, car il n'est pas déliquescent.

Toutefois, contre notre attente, l'analyse nous a montré que nous avions affaire, non pas à l'Oxalate neutre, mais à un quadroxalate de l'Amino-nitrile. Dans les conditions où nous avons réalisé la réaction, l'acide oxalique n'a donc pas ses deux groupements fonctionnels neutralisés par la base.

Aussi, avons-nous modifié, par la suite, les proportions des corps réagissants et cela pour les divers oxalates que nous avons préparés avec d'autres Amino-nitriles et nous avons ainsi obtenu, tantôt des oxalates acides

simples de la forme COOH-COOH.B (B schématisant la base), tantôt des Quadroxalates hydratés du type

$$(COOH\text{-}COOH)^2B,\ 2H^2O$$

rappelant, par là même, l'oxalate acide et le quadroxalate d'ammonium.

La réaction donne lieu à un notable échauffement, la précipitation se produit immédiatement ; nous agitons la masse et, au bout de quelques instants, quand son refroidissement est complet, nous filtrons sur Buchner, lavons avec un peu d'alcool, puis un peu d'éther, essorons et mettons à sécher à l'air, l'oxalate obtenu. Le filtrat alcoolique tient en dissolution une petite quantité de l'oxalate qu'il est aisé de récupérer. Dans ces conditions, le rendement correspond au rendement théorique.

Cet oxalate est un corps blanc, cristallin, très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool absolu à froid, notablement plus soluble dans cet alcool bouillant, qui le laisse déposer sous forme de paillettes par refroidissement ; insoluble dans l'éther.

$$F = 199^o$$

Analyse. — Elle a été effectuée en transformant cet oxalate organique en Oxalate Ca que nous avons isolé et dosé volumétriquement par manganimétrie.

A cet effet, une prise d'essai de l'ordre de 0 g. 2 est mise en solution dans 50 cc. d'eau environ ; on porte à l'ébullition et, tout en maintenant celle-ci, on ajoute goutte à goutte une solution de Chlorure de Ca en léger excès, puis quelques gouttes d'Ammoniaque jusqu'à rendre le milieu franchement alcalin. On laisse encore bouillir durant 4 ou 5 minutes, puis reposer pendant un temps égal. La masse est filtrée sur un petit filtre ; le précipité est lavé à l'eau, puis introduit dans une fiole avec environ 100 cc. d'eau et 3 cc. SO^4H^2. A l'aide d'une liqueur titrée de permanganate on procède alors au dosage.

Oxalate pesé	Permanganate $\frac{N}{10}$	Calculé pour : $(COOH\text{-}COOH)^2$. $(C^2H^5)^2N\text{-}CH\text{-}CN\text{-}H^2O$ $\vert\ CH^3$ d'apr. volume permanganate
—	—	—
0 gr. 200	23 cc. 1	0 gr. 1975
0 gr. 150	17 cc. 5	0 gr. 1490

2. — PIPERIDYLAMINO-2 PROPANE NITRILE

$$C^5H^{10}N\text{-}CH(CH^3)\text{-}CN$$

Ce composé est déjà connu ; il a été obtenu par Knoevenagel par son procédé au bisulfite.

Préparation. — Nous l'avons préparé nous-même par le procédé que nous avons utilisé pour les précédents Amino-nitriles, et qui revient ici à faire réagir Chlorhydrate de pipéridine, Cyanure K et l'Ethanal.

En partant de 0,2 moléc. de chacun des corps réagissants, nous avons pu extraire des produits de la réaction, par distillation fractionnée sous pression réduite, et avec un rendement de 80 %, un liquide incolore ayant pour caractéristiques :

Eb 25 = 108° (d'après Knoevenagel : Eb. 12,5 = 93° 94).

Eb 32 = 113-114°.

d 22° = 0,942.

n 22° = 1,417.

Réfraction moléculaire. — Calculée d'après la formule de Lorentz : $R^m = 36{,}770$

D'après la loi de Landolt :

$R^m = 40{,}751$

Chlorhydrate $ClH.C^5H^{10}N\text{-}CH(CH^3)\text{-}CN$. — Obtenu en neutralisant l'amino-nitrile par ClH en solution alcoolique et abandonnant la masse à la cristallisation.

L'analyse volumétrique par liqueur de soude $\frac{N}{10}$, effectuée dans les conditions précédemment indiquées, a donné :

Chlorhydrate pesé	Vol. soude $\frac{N}{10}$	Poids calculé pour $ClH.C^5H^{10}N\text{-}CH(CH^3)\text{-}CN$ d'après le volume de soude
—	—	—
0 gr. 260	14 cc. 7	0 gr. 2565
0 gr. 261	14 cc. 8	0 gr. 2583

Oxalate $COOH\text{-}COOH.C^5H^{10}N\text{-}CH(CH^3)\text{-}CN$. — S'obtient en traitant l'amino-nitrile par la quantité équimoléculaire d'acide oxalique en solution dans l'alcool absolu.

Le précipité blanc cristallin est filtré, essoré, lavé avec

une petite quantité d'alcool froid, puis à l'éther et enfin séché à l'air. F = 160°

Son analyse faite par manganimétrie, après transformation en oxalate Ca, a donné :

Chlorhydrate pesé	Vol. soude $\frac{N}{10}$	Poids calculé pour formule d'après vol. permanganate
—	—	—
0 gr. 204	17 cc. 8	0 gr. 203

Cet oxalate est donc un oxalate acide simple et se distingue en cela du quadroxalate fourni par le Diéthylamino-2 propane nitrile précédent. Cette différence nous paraissant assez curieuse, nous avons cherché à obtenir aussi le Quadroxalate de ce Pipéridylamino-2 propane nitrile, en faisant intervenir pour cela la quantité correspondante d'acide oxalique. Le précipité obtenu, soumis à l'analyse a donné le résultat suivant :

Oxalate pesé	Vol. permang. $\frac{N}{10}$	Poids calculé d'après ce vol. permang. pour quadroxalate	Poids calculé d'après ce vol. permang. pour oxalate acide
—	—	—	—
0 gr. 200	17 cc. 65	0 gr. 158	0 gr. 201

Le précipité formé, dans ces nouvelles conditions, reste donc encore l'oxalate acide simple COOH-COOH. $C^5H^{10}N$-CH-CN.

CH^3

Perchlorate $C10^4H.C^5H^{10}$-CH(CH^3)-CN. — Par évaporation d'un mélange de solutions alcooliques d'acide perchlorique et d'amino-nitrile en proportions équimoléculaires, on obtient un sel cristallisé (F = 105°) pour lequel l'analyse a donné :

Perchlorate pesé	Vol. Soude $\frac{N}{10}$	Poid scalculé pour $C10^4H.C^5H^{10}$-CH(CH^3)-CN d'après le volume de soude
—	—	—
0 gr. 187	7 cc. 8	0 gr. 186

Dosage de l'Azote. — Si les résultats de ces mesures physiques, ou analytiques suffisent à identifier avec le Pipéridylamino-propionitrile de Knoevenagel le composé que nous avons préparé d'autre façon, nous avons tenu cependant à compléter cette identification par le dosage de l'Azote qu'il contient. Au reste, nous avons effectué ce même dosage pour les divers amino-nitriles dont nous avons réalisé la synthèse et que nous n'avons pas trouvés mentionnés dans la littérature chimique.

Les moyens dont nous disposions à cet effet, nous permettant seulement d'appliquer la méthode dite de Kjeldahl, c'est à elle que nous avons eu recours.

On sait que cette méthode de Kjeldahl (61) a subi bien des modifications depuis qu'elle a été publiée par son auteur. C'est qu'en effet si cette méthode a l'avantage d'être d'une exécution plus simple, plus rapide que la méthode classique de Dumas et ne nécessite pas un appareillage compliqué, par contre, elle ne présente ni la généralité, ni la sûreté de cette dernière. C'est pourquoi tant d'analystes ont cherché à modifier le traitement de la matière initiale en vue de transformer intégralement son azote en sel ammoniacal suivant le principe même de la méthode, et cela en un temps aussi réduit que possible.

Nous n'entreprendrons pas de faire ici l'historique et l'étude bibliographique complète de cette question, qui sortiraient des limites de notre sujet. Nous nous contenterons de mentionner que les plus importantes des modifications apportées à la méthode originale, consistent :

1.) *Modification du catalyseur.* — Au lieu de Permanganate de Potassium employé par Kjeldahl et aussi par Soerensen et Petersen (62), on a préconisé successivement le Bioxyde de manganèse et le Phosphate manganique (Rivière et Bailbache) (63), le Mercure (Wilforth) (64), l'Oxyde et le sulfate mercurique, l'iodure (Soborowski) (65), le Sulfate Cu, le Cu précipité (Kurschner et Scharrer) (66), le Chlorure de platine (Ling et Price) (67), les Acides molybdique, vanadique (Rivière et Boillache).

2.) *Addition à* SO^4H^2 *de substances destinées à élever la température de la réaction.* — Kjeldahl avait déjà préconisé l'emploi de PO^4H^3 dans le cas de substances difficiles à détruire, mais cet acide a l'inconvénient d'attaquer le verre.

L'innovation la plus intéressante est due à Günning (68) qui utilise le mélange SO^4H^2 et SO^4K^2. Cette méthode qui diminue considérablement le temps de chauffage s'est très rapidement généralisée dans les laboratoires industriels.

L'association des deux modifications précédentes (catalyseur et corps élevant la température) a permis non seulement de diminuer la durée d'attaque, mais encore de doser avec exactitude, bon nombre de composés orga-

niques azotés (acides aminés, bases pyridiques, etc...) qui donnent un déficit d'azote par la méthode ordinaire de Kjeldahl.

C'est ainsi que Sisley (69) recommande l'addition de SO^4K^2 et de SO^4Cu à l'acide sulfurique ; Villiers et Moreau-Talon (70) ajoutent SO^4K^2 et Hg.

3.) *Addition d'une substance réductrice.* — Kjeldahl avait déjà montré que sa méthode permet de doser l'azote des nitrates à condition d'ajouter à la substance 3 ou 4 fois son poids de sucre.

Arnold et Wedemeyer (71) sont arrivés à des résultats satisfaisants avec les dérivés renfermant de l'azote lié à l'oxygène en leur ajoutant du phénol, de l'acide salicylique, ou de l'acide benzoïque.

Fleury et Levaltier (72), qui emploient pour attaquer la substance un mélange de SO^4H^2, PO^4H^3 et SO^4K^2, font aussi intervenir l'acide benzoïque dans les cas difficiles.

Sisley et David (73) ont utilisé avec succès l'acide pyrogallique.

Parmi toutes ces méthodes, nous avons fait choix des deux suivantes pour le dosage de l'azote dans les composés que nous avions à étudier :

1.) Celle de Sisley pour tous les composés ne contenant pas le noyau de la pipéridine dans leur molécule.

Suivant les indications de cet auteur, nous attaquons un poids de substance de l'ordre de 0 gr. 5 par

SO^4H^2 à 66° B.	20 cc.
SO^4K^2.	10 gr.
SO^4Cu anhydre.	0 gr. 5

En moins de 30 minutes la transformation est achevée. Sisley attribue l'activité du procédé à la solubilité du catalyseur SO^4Cu dans le sulfate acide K, alors qu'il est presque insoluble dans SO^4H^2.

Malheureusement, cette méthode, excellente dans un grand nombre de cas, ne convient pas pour certaines substances et notamment pour la Pipéridine, ainsi que l'a fait remarquer l'auteur et que, nous-même, l'avons constaté ; elle ne permet pas d'y doser la totalité de l'azote.

2.) Celle de Fleury et Levaltier pour les dérivés de la Pipéridine.

Dans un ballon Kjeldahl, nous faisons dissoudre, en chauffant légèrement :

Acide benzoïque. . . . . . . 1 gr. 5
dans SO^4H^2 conc. pur. . . . . . . 20 cc.

Dans cette solution, nous faisons tomber :

Subst. à analyser, environ 0 gr. 25

et nous continuons à chauffer doucement pendant 30 minutes, puis vivement pendant 5 minutes, après quoi nous ajoutons :

PO^4H^3. . . . . 40 cc.
SO^4K^2. . . . . 10 gr.

et nous continuons à chauffer jusqu'à complète décoloration et même pendant 15 minutes supplémentaires.

Quel que soit celui des deux modes d'attaque que nous employons pour provoquer le passage de l'azote à la forme ammoniacale, nous procédons toujours à la deuxième partie de l'opération du dosage, c'est-à-dire à la distillation de NH^3, en injectant un courant de vapeur d'eau dans le ballon distillatoire, ce qui abrège beaucoup la durée de l'entraînement total de NH^3.

Les résultats concernant le Pipéridylamino propane nitrile sont les suivants :

Prise d'essai de substance	Volume d'acide $\frac{N}{10}$ neutralisé par NH^3	Proportion % d'azote trouvée	Correspondant à la formule
—	—	—	—
0 gr. 200	29 cm³ 0	20,30	20,29

PIPERIDYLAMINO -2 PENTANE NITRILE

$$C^5H^{10}N\text{-}CH\text{-}CN$$
$$\qquad\quad |$$
$$\qquad\quad CH^2\text{-}CH^2\text{-}CH^3$$

———

Nous avons obtenu cet Amino-nitrile en faisant réagir à la façon déjà indiquée, Chlorhydrate de Pipéridine, Cyanure K, Butanal.

Toutefois, comme nous n'avions pas ce dernier corps à notre disposition, nous l'avons préparé nous-même à partir du Butanol que nous avons oxydé par le mélange chromique.

Préparation du Butanal. — A cet effet, nous avons utilisé le dispositif suivant :

Un ballon de 1 litre fermé par un bouchon que traversent un tube à brôme et une colonne de Vigreux dont la tubulure est en jonction avec un réfrigérant descendant, est disposé sur un support permettant son chauffage, tandis que l'extrêmité libre du réfrigérant s'engage dans un récepteur approprié.

L'alcool butylique (100 gr.) étant placé dans le ballon et porté à une température voisine de 80°, nous faisons tomber sur lui, goutte à goutte, par le tube à brôme la solution suivante :

$Cr^2O^7K^2$.	75 gr.
Eau.	500 cc.
SO^4H^2 conc.	60 cc.

L'action oxydante commence aussitôt :

$$C^3H^7\text{-}CH^2OH + O \longrightarrow H^2O + C^3H^7\text{-}CHO\ ;$$

l'aldéhyde distille (Eb. = 74°) ; la colonne Vigreux fait refluer en grande partie l'eau et l'alcool butylique que les vapeurs d'aldéhyde tendent à entraîner. Nous évitons de laisser la température s'élever au-dessus de 95°. Quand l'introduction du mélange chromique est achevée nous chauffons encore durant quelques instant et même nous laissons alors la température atteindre 100°. A ce moment, nous considérons l'opération comme terminée.

Le distillat recueilli forme deux couches, la couche inférieure étant constituée par de l'eau. Nous les séparons l'une de l'autre par décantation, puis mettons à sécher pendant quelques heures sur du Sulfate Na anhydre, le mélange d'aldéhyde et d'alcool formant la couche supérieure.

Après quoi, nous séparons l'un de l'autre ces deux derniers corps par une nouvelle distillation, avec colonne Vigreux, séparation devenant très aisée en raison de la différence des points d'ébullition (74° et 117°).

Pipéridylamino-nitrile correspondant. — Il a été obtenu avec un rendement de 60 % en produit pur distillé.

Eb. 20^{mm} = 125°.
D 17°5 = 0,919.
n 17°5 = 1,418.
R^m (Lorentz) = 49,300.
R^m (Landolt) = 50,003

Oxalate. — Préparé à la façon des oxalates précédents, il constitue l'oxalate acide simple

$$(COOH\text{-}COOH).\ C^5H^{10}N\text{-}CH\text{-}CN$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad CH^2\text{-}CH^2\text{-}CH^3$$

L'analyse donne en effet pour ce corps :

Oxalate pesé	Vol. permang. $\frac{N}{10}$	Poids calculé d'après ce vol. pour formule
—	—	—
0 gr. 216	16 cc. 5	0 gr. 2112

Dosage de l'azote. — L'attaque de la substance a été faite d'après le procédé de Fleury et Levaltier.

Les résultats analytiques sont les suivants :

Poids de substance	Vol. d'acide $\frac{N}{10}$ neutralisé par NH^3	Proportion % d'azote trouvée	Proportion % d'azote correspondante à la formule
—	—	—	—
0 gr. 200	23 cc. 2	16,24	16,86

PIPERIDYLAMINO 2 METHYL 2 BUTANE NITRILE

$$C^5H^{10}N\text{-}\ CH\text{-}CN$$
$$\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad CH\text{-}CH^3$$
$$\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad CH^3$$

Nous avons obtenu cet amino-nitrile en faisant réagir à la façon déjà indiquée : Chlorhydrate de pipéridine, Cyanure de K et isobutanal.

Cependant, comme nous ne disposions pas de ce dernier corps, nous l'avons préparé nous-même à partir de l'isobutanol que nous avons oxydé par le mélange chromique comme nous avions précédemment opéré pour la préparation du butanol.

Au cours de cette préparation, il nous a été facile de séparer par distillation fractionnée, l'isobutanal de l'alcool dont il dérive, grâce à leurs points d'ébullition différents (64° et 107°).

Nous avons obtenu après réaction une couche huileuse qui, décantée et mise en contact de carbonate de potasse

anhydre se prend en masse : ce nitrile se présente donc, après recristallisation dans l'alcool, sous la forme de cristaux fusibles à 50°.

Perchlorate. — Il a été préparé par action de l'acide perchlorique sur une solution éthérée du nitrile.

La réaction a été immédiate avec prise en masse et élévation de température.

$$F^{o} = 144^{o}$$

Analyse. — Nous avons opéré par volumétrie, à l'aide d'une solution de soude $\frac{N}{10}$

Perchlorate pesé	Vol. de soude $\frac{N}{10}$	Poids calculé
—	—	—
0 gr. 213	8 cc. 1	0 gr. 2158

Oxalate. — Il a été préparé par action de l'acide oxalique en solution dans l'alcool absolu sur le nitrile.

A l'évaporation, il se développe lentement de très belles cristallisations en oursin.

Nous avions opéré sur des quantités trop infimes pour être tenté par l'analyse volumétrique de cet oxalate.

PIPERIDYLAMINO-2 OCTANENITRILE

$$C^{5}H^{10}N\text{-}CH\text{-}CN$$
$$|$$
$$CH^{2}\text{-}(CH^{2})^{4}\text{-}CH^{3}$$

Il a été obtenu, à la façon des précédents amino-nitriles, par réaction entre le Chlorhydrate de pipéridine, le Cyanure de potassium et l'œnanthol.

Liquide huileux Eb $15^{mm} = 160^{o}$.
Rendement : 48 %.
Densité : $d\ 17^{o} = 0{,}896$.
Indice de réfraction : $n\ 17^{o} = 1{,}410$.
R^{m} (Lorentz) = 58,960.
R^{m} (Landolt) = 63,751.

Oxalate. — $(COOH\text{-}COOH).C^{5}H^{10}N\text{-}CH\text{-}CN$
$|$
$C^{6}H^{13}$

Il s'obtient en traitant l'amino-nitrile en solution dans l'alcool absolu par la quantité correspondante d'acide oxalique.

Analyse. — Faite par manganimétrie, elle a donné :

Oxalate pesé	Vol. permang. $\frac{N}{10}$	Poids calculé d'après ce volume et formule
—	—	—
0 gr. 258	16 cc. 9	0 gr. 252

c) AMINONITRILE $R^2N\text{-}\overset{R_1}{\underset{R_2}{C}}\text{-}CN$

———

Les amino-nitriles de cette forme que nous avons préparés sont des corps nouveaux, car nous n'avons trouvé mentionné aucun de l'un d'eux dans la littérature chimique.

Nous les avons obtenus à partir de la Diéthylamine, ou de la Pipéridine d'une part, et de la Diméthylcétone, ou de la Méthyléthylcétone, d'autre part.

1.) DIETHYLAMINO 2 METHYL 2 — PROPANE NITRILE

$$(C^2H^5)^2N\text{-}\overset{CH^3}{\underset{CH^3}{C}}\text{-}CN$$

———

Préparation. — Dans une solution de

Chlorhydrate de diéthylamine. . . . . 21 gr. 9 (0,2 mol.)
Eau. . . . . 60 cc.

Nous ajoutons la solution :

Cyanure K. . . . . 14 gr. (0,2 mol.)
Eau. . . . . 20 cc.

puis Acétone. . . . . 11 gr. 6 (0,2 mol.)

Après agitation, nous abandonnons le mélange à lui-

même à la température ordinaire. Au bout de 2 ou 3 minutes, une mince couche huileuse apparaît à la surface et va en s'accroissant lentement. Après deux heures de repos cette couche ne paraissant plus augmenter, nous la séparons par décantation (poids brut : 11 gr. 4). Quelques heures après, la partie aqueuse, au-dessus de laquelle ne s'est plus formé d'huile, est traitée par CO^3K^2 solide, lequel provoque une nouvelle séparation d'une couche huileuse. Nous isolons également celle-ci par décantation (poids brut : 17 gr. 1) et mettons le tout à sécher sur SO^4Na^2 anhydre. Après plus de 12 heures de contact avec le desséchant nous distillons sous pression réduite.

Nous obtenons de la sorte, avec un rendement voisin de 50 % un liquide légèrement huileux, incolore, d'odeur camphrée, présentant les caractéristiques suivantes :

Eb. $38^{mm} = 89°$.
D. $20° = 0,858$.
n $20° = 1,390$.
R^m (Lorentz) = 38,700.
R^m (Landolt) = 42,825.

Oxalate. — Lorsqu'on ajoute de l'acide oxalique en solution dans l'alcool absolu à de l'amino-nitrile dissous dans ce même solvant, il se produit un précipité blanc, cristallin ,lequel isolé et séché à l'air a pour point de fusion

F = 199°.

Ce précipité présente la composition d'un Quadroxalate hydraté

$(COOH\text{-}COOH)^2.(C^2H^5)^2N\text{-}C(CH^3)^2\text{-}CN, 2H^2O$

L'analyse donne en effet :

Poids d'oxalate	Vol. permang. $\frac{N}{10}$	Poids calculé d'après la formule et ce vol. de permanganate
—	—	—
o gr. 300	33 cc. 4	o gr. 297
o gr. 200	22 cc. 7	o gr. 202
o gr. 150	16 cc. 85	o gr. 1499

Perte d'eau par dessiccation. — Nous avons chauffé des poids déterminés de substance, d'une part à 105°, d'autre part à 120° jusqu'à ce qu'il n'y ait plus perte de poids ; résultats :

Poids initial de substance	Température de dessiccation	Perte de poids observée	Teneur en eau d'après la formule
—	—	—	—
o gr. 200	105°	o gr. 019 après 12 h.	0,020
o gr. 161	120°	o gr. 017 après 5 h.	0,0163

Perchlorate $C10^4H$, $(C^2H^5)^2N.C(CH^3)^2.CN$. — L'addition de quantités équimoléculaires de l'amino-nitrile et d'acide perchlorique préalablement dissoutes dans l'alcool donne lieu à la précipitation immédiate d'un corps blanc, cristallin facile à isoler. Ce corps, presque insoluble dans l'alcool absolu est bien soluble dans l'eau, d'où il cristallise, par refroidissement si l'on opère à chaud, ou par évaporation quand on opère à froid, en magnifiques aiguilles prismatiques atteignant plusieurs centimètres de longueur.

Son point de fusion est voisin de 248° mais à cette température ce sel éprouve déjà une décomposition.

L'analyse qui en a été faite par volumétrie a donné les résultats suivants :

Chlorydrate pesé	Vol. soude $\frac{N}{10}$ correspondant	Poids calculé pour $C10^4H(C^2H^5)^2N.C.(CH^3)^2CN$ d'après le volume de soude
—	—	—
o gr. 200	3 cc. 3	o gr. 1995

F = 248°

2.) PIPERIDYLAMINO 2 METHYL 2 — PROPANE NITRILE

$$C^5H^{10}N\text{-}C(CH^3)^2\text{-}CN$$

———

En faisant réagir, en solution dans l'eau et en proportions équimoléculaires du Chlorhydrate de Pipéridine, du Cyanure de potassium et de l'acétone, il se forme, en très peu de temps, une couche huileuse surnageante, qui ne tarde pas généralement à se prendre en une masse solide, blanche, cristalline, d'odeur camphrée, fa-

cile à séparer du liquide par filtration et essorage. Si la cristallisation tarde un peu à se produire, il suffit de mettre au contact de l'huile un petit cristal provenant d'une préparation antérieure pour que la solidification devienne immédiate et s'effectue avec un dégagement de chaleur appréciable.

Le produit ainsi obtenu peut être purifié en le dissolvant dans l'éther ou le benzène et le faisant cristalliser de nouveau.

Partant de 0,2 moléc. de chacun des corps réagissants, nous avons obtenu 29 gr. 5 de cet amino-nitrile, soit un rendement de 97 % du rendement théorique.

Point de fusion. — F = 43°.

Détermination du poids moléculaire par cryométrie :

Solvant employé : Benzène.

Solution préparée { Substance : 3 gr. / Benzène : 100 gr.

Température de congélation du benzène observée : 5°.

Température de congélation commençante de la solution : 4°.

Le coefficient cryométrique du benzène étant 51,2, il résulte de ces données la valeur :

$$M = 51{,}2 \times \frac{3}{5-4} = 153{,}6$$

Cette valeur est en concordance très satisfaisante avec celle qui correspond à la formule

$$C^5H^{10}N\text{-}C(CH^3)^2\text{-}CN$$

et qui est égale à. . . . . .152.

Dosage de l'azote. — En raison de la présence du noyau pipérilyque dans la molécule du corps, c'est encore le procédé de Fleury et Levaltier que nous avons appliqué pour faire passer l'azote sous la forme ammoniacale.

Cette analyse a donné pour résultats :

Poids de substance	Vol. d'acide neutralisé par NH^3	$\frac{N}{10}$	Porportion % d'azote Trouvée	Calculée par formule
—	—	—	—	—
0 gr. 200	26 cc. 3		18,41	18,42

Chlorhydrate $C^lH.C^5H^{10}N\text{-}C(CH^3)^2\text{-}CN$. — Nous l'avons obtenu en saturant une solution éthérée de l'amino-nitrile par une solution alcoolique de gaz chlorhydri-

que. Il se fait immédiatement un précipité blanc qui est filtré, essoré et séché à l'air.

Son analyse volumétrique a donné :

Chlorhydrate pesé	Vol. soude $\frac{N}{10}$	Poids calculé pour formule d'après volume de soude
—	—	—
0 gr. 234	12 cc. 4	0 gr. 2337

Perchlorate $C10^4H.C^5H^{10}N\text{-}C(CH^3)^2\text{-}CN$. — En saturant une solution éthérée de l'amino-nitrile par une solution alcoolique de $C10^4H$. Il y a précipitation immédiate d'un corps blanc qui a été isolé et séché et pour lequel l'analyse a donné :

Perchlorate pesé	Vol. de soude $\frac{N}{10}$	Poids calculé pour formule d'après volume de soude
—	—	—
0 gr. 211	8 cc. 3	0 gr. 210

Oxalate. — Quand on traite une solution de l'amino-nitrile dans l'alcool absolu, par une solution d'acide oxalique dans le même solvant, on obtient un précipité blanc, lequel isolé et séché à l'air, présente toujours la composition d'un quadroxalate,

$$(COOH\text{-}COOH)^2.C^5H^{10}N\text{-}C\text{-}(CH^3)^2\text{-}CN, 2H^2O$$

quelles que soient les proportions relatives des corps réagissants. L'analyse donne en effet :

Poids d'oxalate	Volume de permang. $\frac{N}{10}$	Poids calculé d'après la formule et ce vol. de permanganate
—	—	—
0 gr. 160	17 cc. 65	0 gr. 162
0 gr. 212	23 cc. 2	0 gr. 213

3.) DIETHYLAMINO 2 METHYL 2 — BUTANE NITRILE

$$(C^2H^5)^2N\text{-}C(CH^3)(CH^2\text{-}CH^3)\text{-}CN$$

Préparation. — Elle a été effectuée comme celle des deux précédents amino-nitriles de ce groupe, mais en substituant la méthyl-éthylcétone à l'acétone ordinaire.

Pour être certain d'employer de la méthyl-éthylcétone pure nous sommes partis d'un produit commercial que nous avons redistillé en utilisant une colonne Vigreux et nous n'avons retenu que la portion passant exactement à 72° sous la pression atmosphérique, laquelle portion, d'ailleurs, représentait à très peu près la totalité du produit initial.

Après une agitation assez prolongée (environ ½ heure), nous abandonnons la masse liquide à elle-même du soir au lendemain. La couche huileuse surnageante qui s'est formée est décantée ; la portion aqueuse restante, additionnée de CO^3K^2, fournit encore une petite quantité d'huile, laquelle est ajoutée à celle déjà recueillie. Le tout est séché sur CO^3K^2 anhydre, puis distillé sous pression réduite.

Nous obtenons de la sorte une huile incolore, d'odeur camphrée, telle que

$$Eb._{25^{mm}} = 93°$$

Dosage d'azote. — L'attaque de la substance a été faite par le procédé Sisley. En une demi-heure, la décoloration de la masse est complète.

Poids de substance	Vol. d'acide $\frac{N}{10}$ neutralisé par NH^3	Proportion % d'azote Trouvée	Calculée
—	—	—	—
0 gr. 209	25 cc. 8	18,06	18,18

Oxalate. — En faisant réagir au sein de l'alcool absolu 2 moléc. d'acide oxalique sur une moléc. d'aminonitrile on obtient un précipité blanc cristallin, lequel est filtré, essoré, lavé avec un peu d'alcool absolu, puis à l'éther.

Ce précipité est soluble dans l'eau qui, par évaporation, le laisse déposer en jolis cristaux présentant la forme d'aiguilles.

La composition de ce corps répond à celle d'un quadroxalate $(COOH\text{-}COOH)^2$. $(C^2H^5)^2N\text{-}C\text{-}(CH^3)$. (C^2H^5) $\text{-}CN$ ainsi que le démontre l'analyse suivante :

Poids d'oxalate	Vol. permang. $\frac{N}{10}$	Poids calculé d'après la formule et ce vol. de permanganate
—	—	—
0 gr. 204	24 cc. 5	0 gr. 2045

Il a pour point de fusion F = 203°.

Perchlorate $C^{10}{}^{4}H.\ (C^{2}H^{5})^{2}N\text{-}C\ (CH^{3}).\ (C^{2}H^{5})\text{-}CN$.

Nous l'avons préparé en traitant une solution alcoolique de l'amino-nitrile par une quantité équimoléculaire de $C^{10}{}^{4}H$.

Il est très soluble dans l'alcool et ne fournit pas de précipité au fur et à mesure de sa formation mais après évaporation de la majeure partie du solvant et addition d'éther, il y a précipitation d'une masse blanche cristalline. Les cristaux sont lavés à l'éther et séchés.

Analyse :

Prise d'essai	Vol. soude $\frac{N}{10}$	Poids correspondant
—	—	—
0 gr. 083	3 cc. 25	0,0827

4.) PIPERIDYLAMINO 2 METHYL 2 — BUTANE NITRILE

$$C^{5}H^{10}N\text{-}C(CH^{3})(CH^{2}\text{-}CH^{3})\text{-}CN$$

———

La préparation portant sur 0,2 mol. de chacune des matières réagissantes et conduite comme celle de l'amino-nitrile précédent, nous a permis d'isoler 22 gr. 5 d'une huile incolore, distillant très régulièrement à 108° sous la pression de 14 mm. Le rendement est ainsi de 67 %.

Dosage de l'azote. — Attaque de la substance par le procédé Fleury et Levaltier.

Poids de substance	Vol. d'acide $\frac{N}{10}$ neutralisé par NH^{3}	Proportion % d'azote	
		Trouvée	Calculée par formule
—	—	—	—
0 gr. 200	25 cc. 3	16,87	17,71

Densité. — d 17° = 0,995.

Indice de réfraction. — n 17° = 1.422.

Réfraction moléculaire. — R^{m} = 42,401 (Lorentz).
R^{m} = 50,023 (Landolt).

Chlorhydrate $ClH.C^5H^{10}N\text{-}C\text{-}(CH^3).(C^2H^5)\text{-}CN$.

Il a été obtenu par neutralisation de l'amino-nitrile en solution alcoolique par ClH.

Corps blanc, cristallisé : F = 150°.

Analyse. — Effectuée par volumétrie à l'aide d'une solution $\frac{NaOH}{10}$

Chlorhydrate pesé	Volume de soude $\frac{N}{10}$	Poids calculé d'après formule et volume de soude
—	—	—
0 gr. 060	3 cc.	0 gr. 0607

Oxalate. — $(COOH\text{-}COOH)^2.C^5H^{10}N\text{-}C(CH^3).(C^2H^5)CN, H^2O$.

Il a été obtenu par addition de 2 mol. d'acide oxalique à 1 moléc. d'amino-nitrile en solution alcoolique.

Corps blanc, cristallisé : F = 153°.

Analyse. — Par manganimétrie :

Prise d'essai d'oxalate	Vol. permang. $\frac{N}{10}$	Poids calculé d'après formule et volume de permanganate
—	—	—
0 gr. 149	15 cc. 85	0 gr. 145

Perchlorate. — $C104H.C^5H^{10}N\text{-}C(CH^3).(C^2H^5)\text{-}CN$

L'addition de quantités équimoléculaires d'acide perchlorique à une solution alcoolique d'aminonitrile provoque la formation de cristaux blancs pour lesquels l'analyse donne les résultats suivants :

Prise d'essai de perchlorate	Vol. soude $\frac{N}{10}$	Poids calculé d'après formule et volume de permanganate
—	—	—
0 gr. 267	10 cc.	0 gr. 2665

———

DEUXIEME PARTIE

α-DIETHYL- ET α-PIPERIDYLAMINO-AMIDES

Pour passer directement des α-Amino-nitriles que nous venons de décrire aux α-Amino-amides correspondantes, nous avons essayé d'appliquer les procédés généraux qui permettent de réaliser l'hydrolyse partielle du groupement -CN :

$$R.CN + H^2O \longrightarrow R.CONH^2$$

Cette hydrolyse ménagée des nitriles a été réalisée tout d'abord par Engler (74) qui les chauffait à 180° avec de l'eau.

Elle devient généralement plus facile quand on fait intervenir un acide :

L'acide sulfurique concentré réagit à froid dans un très grand nombre de cas (Hofmann) (75), Heil et Meyer (7), Blondeau (77), Ramart-Lucas et Amagat (78).)

Ce même acide, un peu dilué, à 85 % par exemple, employé à chaud, convient aussi bien souvent (Bouveault) (79).

Les acides ClH, BrH, à froid et en solution concentrée, donnent également de bons résultats (Deinert) (80), (Aloy et Rabaut) (81).

L'acide acétique étendu (4 vol. d'acide + 1 vol. d'eau), en présence de catalyseurs qui sont généralement des oxydes métalliques (ZnO, CuO, etc...), peut aussi

provoquer cette fixation des éléments de l'eau sur un nitrile (Albert) (82), (Aloy et Rabaut) (83).

Enfin, on peut avoir recours pour cela à l'eau oxygénée en solution faiblement alcaline, vers la température de 40° (Deinert) (80), (Radziszenski) (84), D. Gauthier, Noller (85).

D'une façon moins immédiate, cette transformation d'un nitrile en amide peut encore être réalisée en passant par l'intermédiaire d'un ester. Nous avons rappelé, en effet, que du gaz chlorhydrique arrivant dans un mélange de nitrile et d'alcool provoquait à la fois la complète hydrolyse de ce nitrile, c'est-à-dire sa transformation en acide, en même temps que l'estérification de ce dernier (Beckurts et Otto).

$$RCN + C^2H^5OH + H^2O + ClH \longrightarrow R.COOC^2H^5 + ClNH^4$$

D'autre part, lorsqu'on traite un ester par l'ammoniac, on obtient, ainsi que l'a montré Hofmann, l'amide correspondant à l'acide avec libération de l'alcool :

$$R.COOC^2H^5 + NH^3 \longrightarrow R.CONH^2 + C^2H^5OH$$

Toutefois ce procédé ne donne de bons rendements qu'avec les esters solubles dans l'eau ; on les traite, à froid, par une solution aqueuse et saturée d'ammoniac. Quand les esters sont insolubles dans l'eau on peut faire agir sur eux l'ammoniac en solution alcoolique, soit à froid, soit à chaud, mais alors les rendements sont souvent très médiocres.

Ces diverses façons de transformer un nitrile en amide, appliquées au cas qui nous intéresse, nous ont permis, en général, d'aboutir au résultat désiré ; toutefois, les rendements obtenus ne sont pas tous équivalents et certains d'entre eux sont peu satisfaisants, tel, notamment, celui que fournit l'emploi de l'eau oxygénée, alors que l'emploi de ce réactif permet, en d'autres cas, d'obtenir de très bons résultats. Entre tous ces procédés, nous avons donné la préférence, en définitive, à celui qui fait intervenir l'acide sulfurique concentré, d'abord parce qu'il est un des plus simples et surtout parce qu'il nous a fourni les meilleurs rendements.

En principe, nous faisons agir l'acide sur l'amino-nitrile pendant un temps suffisant pour que se produise la transformation, laquelle donne lieu à des réactions intermédiaires encore mal élucidées. La masse est alors projetée dans de l'eau, puis traitée par l'ammoniaque jusqu'à rendre le milieu franchement alcalin, afin de libérer

l'amino-amide du sulfate qu'elle formait. Suivant les cas, cette amino-amide est solide, ou liquide et peut être isolée par filtration, ou par épuisement à l'éther.

Dans l'application, le mode opératoire est un peu modifié suivant la nature de l'amino-nitrile à transformer. Nous avons remarqué, en effet, que l'hydrolyse est plus lente à se produire à mesure que se complique la molécule et tandis qu'il suffit d'opérer à froid avec les termes les plus simples, nous avons été conduits à chauffer plus ou moins longtemps, comme nous allons l'indiquer pour chacun d'eux, avec ceux dont le Carbone en α est rattaché à des alcoyles.

α-AMINOAMIDES $R^2N\text{-}CH^2\text{-}CONH^2$

Nous avons préparé les deux amino-amides correspondant respectivement aux deux amino-nitriles de cette forme, précédemment étudiés, c'est-à-dire le Diéthylamino-éthane nitrile et le Pipéridylamino-éthane-nitrile.

1. — DIETHYLAMINO ETHANAMIDE $(C^2H^5)^2\text{-}N\text{-}CH^2\text{-}CONH^2$

Préparation. — Dans un ballon d'environ 50 cc. de capacité, nous introduisons :

amino-nitrile. . . . 5 gr.

puis progressivement, en refroidissant dans un bain d'eau :

SO^4H^2 conc. . . . 15 cc.

et nous abandonnons ensuite ce mélange, dans le ballon non bouché, pendant 48 heures.

Au bout de ce temps, nous versons la masse, devenue notablement visqueuse, dans de l'eau (20 cc. environ). Puis, tout en refroidissant extérieurement par agitation sous un courant d'eau, nous ajoutons de l'ammoniaque jusqu'à réaction franchement ammoniacale. Il se forme ainsi, en peu de temps, un précipité cristallisé en lamelles, que nous filtrons et essorons sur Buchner.

Quant au filtrat, il est épuisé par l'éther. La portion

éthérée est distillée au B. M. pour récupérer le solvant tandis que le résidu, formé d'amino-amide, est joint aux cristaux précédents. Nous obtenons de la sorte un poids total de produit égal à 5 gr. 45.

Pour le purifier, nous le redissolvons dans un peu d'éther ou de benzène secs ; nous filtrons et laissons s'évaporer le solvant. Au besoin, si la solution éthérée est un peu teintée en brun, nous la décolorons par du noir végétal avant sa filtration.

Nous obtenons ainsi, sous forme de cristaux très blancs et avec un rendement de 70 % la Diéthylaminoamide en question

$$F = 71^{\circ}$$

Analyse. — Cette amino-amide, comme celle que nous décrirons par la suite, ayant nettement le caractère basique, il est commode d'en faire l'analyse par alcalimétrie. Nous avons opéré pour cela, en solution aqueuse et en présence de rouge de Méthyle comme indicateur :

Poids de substance	Vol. de C_1H — N/10	Poids de substance calculé d'après form. et vol. d'acide — N/10
—	—	—
0 gr. 200	15 cc. 3	0 gr. 199
0 gr. 200	15 cc. 35	0 gr. 1995

Dosage de l'azote. — L'attaque de la substance a été faite par le procédé de Sisley :

Prise d'essai de substance	Vol. d'acide — N/10 neutralisé par NH^3	Proportion % d'azote Trouvée	Correspondant à la formule
—	—	—	—
0 gr. 200	30 cc. 0	21,0	21,5

Détermination du poids moléculaire par cryométrie :

Solvant employé : Benzène.

Solution préparée { Benzène : 100 gr. / Substance : 2 gr. 75.

Température de congélation du benzène employé : 5°3.

Température de congélation commençante de la solution : 4°2.

Le coefficient cryométrique du Benzène étant 51,2, il résulte de ces données la valeur

$$M = 51{,}2 \times \frac{2{,}75}{1{,}1} = 128$$

alors que $(C^2H^5)^2N\text{-}CH^2\text{-}CONH^2 = 130$.

Perchlorate. — $C10^4H.(C^2H^5)^2N\text{-}CH^2\text{-}CONH^2$.

En ajoutant, en proportions équimoléculaires, de l'acide perchlorique à l'Amino-amide en solution dans l'alcool absolu, ce perchlorate se forme en provoquant un notable dégagement de chaleur ; la précipitation n'est pas immédiate, mais par agitation et refroidissement des cristaux bien formés se déposent. Une fois filtrés, essorés, lavés à l'éther ils sont abandonnés dans un dessiccateur.

Analyse. — Conduite, comme celle des précédents perchlorates obtenus, a donné :

Perchlorate pesé	Volume soude $\frac{N}{10}$	Poids calculé d'après formule pour volume de soude
—	—	—
0 gr. 093	3 cc. 9	0 gr. 090

Chlorhydrate. — Ce sel se forme par saturation de l'amino-amide par ClH. Solide à la température ordinaire, il ne conserve cette forme qu'au contact d'air desséché, car il est très hygroscopique.

2. — PIPERIDYLAMINOETHANAMIDE $C^5H^{10}N\text{-}CH^2\text{-}CONH^2$

Préparation. — Cette préparation réalisée d'une façon tout à fait pareille à celle de la précédente amino-amide nous a fourni, avec un rendement de 78 %, un composé blanc, cristallisé, dont le point de fusion est :

$$F = 106^\circ$$

Analyse alcalimétrique. — En solution aqueuse et avec le rouge de Méthyle comme indicateur, nous avons trouvé :

Poids de substance	Vol. de C1H — N/10	Poids de subst. calculé d'après formule et volume d'acide N/10
—	—	—
0 gr. 156	10 cc. 95	0 gr. 1555

Dosage de l'azote. — L'attaque de la substance a été faite par le procédé Fleury et Levaltier :

Poids de substance	Vol. d'acide N/10	Proportion Trouvée	% d'azote Correspondant à la formule
—	—	—	—
	neutralisé par NH^3		
0 gr. 134	18 cc. 7	19,54	19,71

Détermination du poids moléculaire par cryométrie :

Solvant employé : Benzène.

Solution préparée { Substance : 2 gr. 75. Benzène : 100 gr.

Température de congélation du benzène employé : 5°3.

Température de congélation commençante de la solution : 4°3.

D'où :

$$M = 51{,}2 \times \frac{2{,}75}{1} = 140$$

alors que $C^5H^{10}N\text{-}CH^2\text{-}CONH^2 = 142$.

Perchlorate. — La neutralisation de l'amino-amide par $C10^4H$ au sein de l'alcool absolu provoque la précipitation d'un sel blanc cristallisé, qui, isolé et séché à l'air, a pour point de fusion

$$F = 168°$$

Analyse volumétrique. — Cette analyse fait reconnaître qu'il s'est ainsi formé, non pas le Perchlorate simple, mais le Perchlorate hydraté $C10^4H.C^5H^{10}N\text{-}CH^2\text{-}CONH^2, H^2O$.

En effet, nous avons pour résultats :

Perchlorate pesé	Vol. de C1H — N/10	Poids du perchlorate calculé d'après formule de l'hydrate et vol. d'acide N/10
—	—	—
0 gr. 200	7 cc. 7	0 gr. 2005

Si le poids de Perchlorate était calculé en sel anhydre on aboutirait à 0, gr. 1867, chiffre qui serait loin de concorder avec celui de la prise d'essai (0 gr. 200).

Détermination de l'eau. — Au reste, nous avons cherché à vérifier directement la précédente conclusion, en évaluant la perte de poids éprouvée par une prise d'essai du perchlorate, par chauffage à l'étuve à 100-105°.

Prise d'essai : 0 gr. 100

Après 4 heures de séjour à l'étuve, alors que la pesée ne présentait plus de variation :

Poids de perchlorate sec : 0,094

Le rapport 0,94 de ces deux poids correspond très sensiblement au rapport des deux poids moléculaires 242,5 du Perchlorate anhydre et 260,5 du Perchlorate hydraté.

Chlorhydrate. — Corps solide, cristallisé, obtenu par neutralisation de la base par ClH. Hygroscopique, ne se conserve qu'au sein d'une atmosphère sèche :

F. = 180°

b) AMINO -AMIDES $R^2N\text{-}CH(R_1)\text{-}CONH^2$

L'obtention de ces Amino-amides par hydrolyse du nitrile correspondant, à l'aide d'acide sulfurique conc. est plus lente que celle des amino-amides précédentes si l'on opère à la température ordinaire. Aussi, avons-nous été conduits à chauffer à la température du bain-marie pour activer la réaction. Cette moindre facilité de transformation est due vraisemblablement à la présence de l'alcoyle R^1 dans la molécule de l'Amino-nitrile générateur, alcoyle qui vient, peut-on dire, se substituer en α à un atome H de l'amino-nitrile plus simple $R^2N\text{-}CH^2\text{-}CN$, ce qui peut occasionner une sorte de résistance

1. — DIETHYLAMINO-2 PROPANAMIDE $(C^2H^5)^2N\text{-}CH(CH^3)\text{-}CONH^2$

Préparation. — A l'amino-nitrile, nous ajoutons pro-

gressivement, tout en refroidissant, de l'acide sulfurique concentré dans les proportions suivantes :

Amino-nitrile.	4 gr.
SO^4H^2 conc.	15 cc.

Nous plaçons ensuite ce mélange dans un bain-marie bouillant et l'y laissons séjourner pendant 3 heures, après quoi nous l'abandonnons à lui-même durant 48 heures à la température ordinaire.

La masse, devenue visqueuse, est alors projetée dans de l'eau (30 cc. environ) et la solution traitée par l'ammoniaque jusqu'à réaction franchement alcaline. Il se sépare une légère couche huileuse qui surnage.

L'ensemble est agité à trois reprises successives avec de l'éther. Les couches éthérées, décantées après repos, sont rassemblées. L'éther est récupéré par distillation en majeure partie. Le résidu est abandonné à l'évaporation spontanée ; il laisse ainsi déposer un corps solide cristallisé dont le poids est 4 gr., ce qui correspond à un rendement de 87 %.

Les cristaux obtenus de la sorte étant très légèrement grisâtres, nous les dissolvons dans de l'éther anhydre. Nous agitons la solution avec un peu de noir décolorant, puis nous filtrons. Le filtrat abandonné à l'évaporation laisse alors déposer des cristaux tout-à-fait blancs.

$$F = 48^o$$

Analyse. — Faite par volumétrie, comme les précédentes, à l'aide d'une solution décinormale de ClH et en présence de rouge de méthyle comme indicateur, a fourni les résultats suivants :

Poids de substance	Volume de ClH $\frac{N}{10}$	Poids de subst. calculé d'après formule et vol. acide $\frac{N}{10}$
0 gr. 1925	13 cc. 35	0 gr. 1922

Perchlorate. — $C10^4H.(C^2H^5)^2N\text{-}CH(CH^3)\text{-}CONH^2$

L'amino-amide, mise en solution dans l'alcool absolu est traitée par la quantité correspondante d'acide perchlorique. Il se fait une réaction avec dégagement de chaleur et, sans tarder, il se produit des cristaux qui envahissent toute la masse. Ces cristaux, très blancs, sont

filtrés, essorés, lavés à l'éther et enfin séchés à l'air.

F = 134°

Ils se présentent en paillettes brillantes, sont insolubles dans l'éther, fort peu solubles dans l'alcool absolu, mais solubles dans l'eau.

L'analyse volumétrique par liqueur titrée de soude avec le rouge de méthyle pour indicateur a donné :

Perchlorate	Vol. soude $\frac{N}{10}$	Poids calculé pour $C_{10}{}^4H.(C^2H^5)^2N\text{-}CH\text{-}CONH^2CH^3$ d'après le volume de soude
—	—	—
0 gr. 106	4 cc. 4	0 gr. 1075

2.) PIPERIDYLAMINO-2 PROPANAMIDE

$$C^5H^{10}N.CH(CH^3)\text{-}CONH^2$$

———

Préparation. — Réalisée comme celle de la précédente amino-amide, elle nous a fourni également un produit blanc, cristallisé, ayant pour point de fusion

F = 115°

Analyse. — Faite à l'aide d'une solution acide $\frac{N}{10}$, avec le rouge de méthyle pour indicateur, a donné :

Poids de substance	Vol. d'acide $\frac{N}{10}$	Poids de substance calculé d'après formule
—	—	—
0 gr. 200	12 cc. 9	0 gr. 201

Chlorhydrate. — $ClH.C^5H^{10}N\text{-}CH(CH^3)\text{-}CONH^2, H^2O$

Obtenu par neutralisation de l'amino-amide au sein de l'eau, par ClH au ½ jusqu'à virage du rouge de méthyle. Après agitation de la solution avec du noir décolorant et filtration, cette solution est soumise à l'évaporation. Elle abandonne ainsi un produit blanc cristallisé.

En cherchant à déterminer le point de fusion de ce corps au bloc Maquenne, on constate que cette fusion commence à se produire un peu au-dessus de 100°, puis

il y a de nouveau solidification laquelle est enfin suivie d'une seconde fusion très nette

$$F = 181^{o}$$

C'est là l'indice que le Chlorhydrate primitivement obtenu doit contenir de l'eau de cristallisation.

L'analyse confirme cette indication :

Chlorhydrate pesé	Vol. soude $\frac{N}{10}$	Poids calculé d'après formule et volume de soude
o gr. 1975	9 cc. 9	o gr. 1965

La concordance est tout à fait satisfaisante.

Perchlorate. — $C10^{4}H.C^{5}H^{10}N\text{-}CH(CH^{3})\text{-}CONH^{2}$

Lorsqu'on cherche à neutraliser l'amino-amide préalablement dissoute dans l'alcool absolu par $C10^{4}H$ on n'obtient pas de précipité, bien qu'une réaction se produise, manifestée par un notable dégagement de chaleur. En vaporisant l'alcool, il reste seulement un liquide visqueux qui, abandonné à l'air, ne se concrète pas en masse cristalline. Nous supposons avoir affaire à un Chlorhydrate très hygroscopique.

Oxalate. — $(COOH\text{-}COOH).C^{5}H^{10}N\text{-}CH(CH^{3})\text{-}CONH^{2}$

L'addition de 1 moléc. d'acide oxalique à 1 moléc. d'amino-amide en solution dans l'alcool absolu, donne lentement un précipité blanc, grenu, cristallin, lequel une fois isolé a pour point de fusion

$$F = 147^{o}$$

L'analyse démontre qu'il constitue un oxalate acide répondant à la formule ci-dessus :

Poids d'oxalate	Vol. permang. $\frac{N}{10}$	Poids calculé d'après formule et vol. de permang.
o gr. 202	16 cc. 5	o gr. 2029

3.) PIPERIDYLAMINO -2 PENTANAMIDE

$C^5H^{10}N\text{-}CH(CONH^2)\text{-}CH^2\text{-}CH^2\text{-}CH^3$

———

Préparation. — Réalisée comme celle des deux précédentes amino-amides, elle nous a permis d'obtenir avec un rendement de 70 %, un composé blanc, cristallisé ayant pour point de fusion

$F = 98°,5$

Analyse. — Faite par volumétrie, avec une solution $\frac{N}{10}$ d'acide chlorhydrique, en présence de rouge de méthyle, a donné :

Prise d'essai	Vol. d'acide	$\frac{N}{10}$	Poids calculé d'après formule et vol. d'acide
—	—		—
0 gr. 200	10 cc. 65		0 gr. 196

c) AMINO-AMIDES $R^2N\text{-}C(R_1)(R_2)\text{-}CONH^2$

———

C'est encore par hydrolyse des nitriles correspondants, à l'aide d'acide sulfurique concentré, que nous avons obtenu ces amino-amides. Toutefois, cette hydrolyse demande encore plus de temps que n'en nécessite celle des nitriles $R^2N\text{-}CH\ (R^1)\text{-}CN$, et nous avons été conduits à chauffer à la température du bain-marie durant 12 à 15 heures. C'est dire qu'on retrouve là, en raison de la présence des deux alcoyles R^1 et R^2, fixés sur le même carbone, une résistance stérique encore plus accusée. Malgré cela, les rendements restent très bons et atteignent ordinairement plus de 70 %.

1.) DIETHYLAMINO-2 METHYL-2 PROPANAMIDE

$$(C^2H^5)^2N\text{-}C(CH^3)^2\text{-}CONH^2$$

———

Préparation. — Nous faisons un mélange de l'amino-nitrile correspondant avec SO^4H^2 concentré dans les proportions suivantes :

Amino-nitrile. . . . . 4 gr.
SO^4H^2 conc. . . . . 20 cc.

tout en refroidissant un peu, pendant l'addition, par immersion du récipient dans un bain d'eau froide.

Le mélange a été chauffé au bain-marie pendant 18 heures et abandonné à froid pendant 66 heures.

Au bout de ce temps, la masse a été additionnée de 50 cc. d'eau, puis d'ammoniaque jusqu'à rendre le milieu franchement ammoniacal. Après refroidissement, une couche huileuse surnage. Nous la dissolvons dans l'éther et épuisons par ce solvant. Les portions éthérées sont réunies ; par distillation au bain-marie, nous récupérons à peu près la totalité de l'éther. Le résidu liquide est séché sur CO^3K^2 puis distillé sous pression réduite.

Nous isolons de la sorte, avec un rendement de 74 %, un liquide incolore, huileux, d'odeur camphrée,

Eb 17^{mm} = 137°

Analyse volumétrique. — Nous avons employé ClH $\frac{N}{10}$ — en présence de rouge de méthyle comme indicateur :

Poids de substance	Vol. de ClH $\frac{N}{10}$	Poids de subst. calculé d'après formule et volume d'acide
—	—	—
0 gr. 177	11 cc. 2	0 gr. 1769

Dosage de l'azote. — L'attaque de la substance a été faite par le procédé de Sisley :

Prise d'essai de substance	Vol. d'acide $\frac{N}{10}$ neutralisé par NH^3	Proportion % d'azote	
		Trouvée	Correspondant à la formule
—	—	—	—
0 gr. 196	25 cc.	17,85	17,72

Perchlorate. — $C10^4H.(C^2H^5)^2N\text{-}C(CH^3)^2\text{-}CONH^2$

La solution de l'amino-amide dans l'alcool absolu, traitée par $C10^4H$ en quantité correspondante, donne un précipité blanc cristallin. Une fois filtré, essoré, lavé à l'alcool absolu, à l'éther et séché, ce perchlorate a pour point de fusion

$$F = 164^o$$

Bien soluble dans l'eau, à chaud, il cristallise par refroidissement en belles petites aiguilles.

Analyse. — Faite par une solution de Soude $\frac{N}{10}$ et en solution hydro-alcoolique, a donné :

Perchlorate pesé	Vol. de soude $\frac{N}{10}$	Poids calculé pour $C10^4H(C^2H^5)^2N\text{-}C(CH^3)^2CONH^2$ d'après le volume de soude
0 gr. 221	8 cc. 5	0 gr. 2197

2.) PIPERIDYLAMINO 2 METHYL 2 — PROPANAMIDE

$$C^5H^{10}N\text{-}\overset{\displaystyle CH^3}{\overset{|}{C}}\text{-}CONH^2$$
$$\qquad\qquad\quad CH^3$$

Préparation. — Cette amino-amide a été obtenue à la façon de la précédente, en chauffant au bain-marie pendant 15 heures, le mélange de l'amino-nitrile correspondant avec de l'acide sulfurique concentré, puis l'abandonnant pendant 4 jours à la température du laboratoire.

A la reprise par l'eau et par l'ammoniaque, il se sépare un abondant précipité blanc, lequel est filtré et essoré. Le filtrat est épuisé à l'éther ; les portions éthérées, réunies et distillées, abandonnent encore une petite quantité du produit. Le rendement total s'élève ainsi à 89 %.

Point de fusion : $F = 96^o$.

Analyse volumétrique. — Elle nous a donné :

Poids de substance	Vol. de ClH $\frac{N}{10}$	Poids de subst. calculé d'après formule et volume d'acide $\frac{N}{10}$
—	—	—
0 gr. 147	8 cc. 65	0 gr. 147
0 gr. 228	13 cc. 3	0 gr. 226

Chlorhydrate. — $ClH.\ C^5H^{10}N\text{-}C(CH^3)^2\text{-}CONH^2$

Il résulte de la neutralisation de l'amino-amide par ClH, soit en milieu aqueux, soit en milieu alcoolique.

Sel solide, blanc, cristallisé, très soluble dans l'eau. Fond vers 240°, mais en subissant une dissociation.

Analyse. — Nous avons opéré en milieu hydroalcoolique avec de la Soude $\frac{N}{10}$ en présence de rouge de méthyle :

Chlorhydrate pesé	Vol. soude $\frac{N}{10}$	Poids calculé d'après formule et volume de soude
—	—	—
0 gr. 324	15 cc. 6	0 gr. 323

Perchlorate. — $C10^4H.C^5H^{10}N\text{-}C(CH^3)^2\text{-}CONH^2$

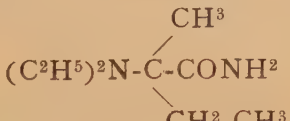
Comme les précédents, ce perchlorate a été obtenu en traitant par la quantité correspondante de $C10^4H$ l'amino-amide préalablement dissoute dans l'alcool absolu. Si le produit n'apparaît pas dès l'instant même du mélange, au bout de très peu de temps cependant, il se dépose une masse cristalline abondante, facile à isoler.

F = 193°

Analyse. — Faite par volumétrie, comme celles des précédents perchlorates, elle a donné :

Perchlorate pesé	Vol. de soude correspondant $\frac{N}{10}$	Poids calculé d'après la formule et le volume de soude
—	—	—
0 gr. 112	4 cc. 1	0 gr. 1109

3.) DIETHYLAMINO-2 METHYL-2 BUTANAMIDE



———

Préparation. — Un mélange d'amino-nitrile (4 gr.) avec acide sulfurique conc. (20 cc.) a été chauffé au

bain-marie pendant 18 heures, puis abandonné à la température ordinaire durant trois jours. Après traitement habituel par l'eau puis par l'ammoniaque, nous avons obtenu un liquide huileux, formant au-dessus de l'eau, une couche surnageante. Séparé par décantation, ce liquide a été séché sur CO^3K^2 puis distillé sous pression réduite.

Eb 17 = 137°

Rendement : 74 %.

Analyse volumétrique. — Nous avons employé une solution $\frac{N}{10}$ ClH et comme indicateur le rouge de méthyle.

Poids de substance	Volume $\frac{N}{10}$ ClH	Poids de subst. calculé d'après formule et volume d'acide $\frac{N}{10}$
—	—	—
0 gr. 175	11 cc. 1	0 gr. 1754

Dosage d'azote. — L'azote a été amené sous la forme ammoniacale par le procédé Sisley :

Prise d'essai de substance	Vol. d'acide $\frac{N}{10}$ neutralisé par NH^3	Proportion % d'azote Trouvée	Proportion % d'azote d'après formule
—	—	—	—
0 gr. 196	25 cc.	17,85	17,72

Perchlorate. — $C10^4H.(C^2H^5)^2N\text{-}C(CH^3)(C^2H^5)CONH^2$

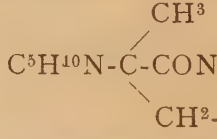
Le précipité blanc que fournit l'amino-amide quand on la traite au sein de l'alcool absolu, par la quantité correspondante de $C10^4H$ est lavé à l'éther et séché.

F = 125°

Analyse. — Effectuée par volumétrie, comme celles des précédents perchlorates.

Perchlorate pesé	Volume soude $\frac{N}{10}$	Poids calculé d'après la formule et le volume de soude
—	—	—
0 gr. 1012	2 cc. 7	0 gr. 1008

4.) PIPERIDYLAMINO-2 METHYL-2 BUTANAMIDE



Préparation. — Nous avons opéré comme avec les autres amino-nitriles, toutefois le mélange amino-nitrile et

SO^4H^2 conc. a été chauffé pendant 6 heures seulement au bain-marie, puis abandonné durant deux jours, au lieu de trois.

D'autre part, la couche huileuse surnageante, après traitement par l'eau et par $Am\,OH$, n'a pas tardé à se concréter. Recristallisée, par dissolution dans l'éther et évaporation du solvant, elle nous a donné de beaux cristaux blancs solubles dans l'alcool, moins solubles dans l'eau.

$$F = 61^o$$

Rendement: 82 %.

Analyse. — Elle a été effectuée, comme les cas précédents, par volumétrie.

Poids de substance	Volume C_1H — N/10	Poids de subst. calculé d'après formule et volume d'acide — N/10
0 gr. 200	10 cc. 75	0 gr. 198

TROISIEME PARTIE

α-DIETHYL- ET α-PIPERIDYLAMINO-ANILIDES

Les composés désignés sous le nom d'anilides étant des Amides primaires aryl substituées à l'azote, peuvent souvent s'obtenir par les divers procédés généraux qui fournissent les amides primaires simples, notamment par l'un des suivants :

1.) Action d'un Chlorure d'acyle sur une Arylamine :

$$RCOCl + H^2N.Ar \longrightarrow ClH + RCONHAr$$

Gerhardt (86), Anschütz (87)

2.) Action d'un Anhydride d'acide sur une Arylamine :

$$\begin{matrix} RCO \\ \diagdown \\ \quad O \\ \diagup \\ RCO \end{matrix} + H^2NR \longrightarrow RCOOH + RCONHAr$$

Meyer et Sundmacker (88), Kaufmann (89)

3.) Action prolongée, à chaud, d'un acide organique sur une Arylamine :

$$RCOOH + H^2NR \longrightarrow H^2O + RCONHAr$$

ce qui revient à une déshydratation du sel d'amine formé tout d'abord.

Hubner (90), Nageli (91).

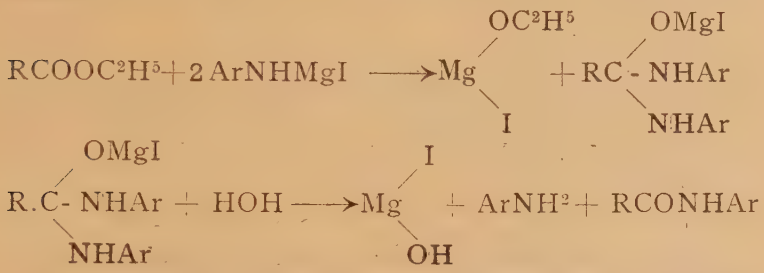
4.) Réaction entre un ester et une arylamine :

$$RCOOC^2H^5 + H^2NAr \longrightarrow C^2H^5OH + RCONHAr$$

Hofmann (75).

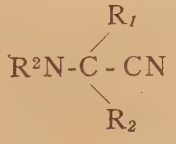
Dans le cas qui nous intéresse, où le radical acide de l'anilide doit être celui d'un α-Aminoacide, de tels procédés ne nous ont pas semblé praticables. Aussi, pour tourner la difficulté, avons-nous songé à utiliser le mode d'obtention des anilides indiqués par Bodroux (92) et qui consiste à faire réagir un amino-magnésien sur un ester, procédé qui a été utilisé ultérieurement par Tchelinzeff et Vychinskal (93), puis par Barre (94).

La réaction peut se schématiser par les équations suivantes :



Pour obtenir les Amino-esters susceptibles d'engendrer les amino-anilides désirées par application du procédé Bodroux, il devenait dès lors tout naturel de partir des amino-nitriles précédemment préparés et de chercher à leur faire subir l'alcoolyse. Effectivement, nous avons constaté qu'en traitant par de l'alcool saturé de gaz chlorhydrique, les amino-nitriles non substitués $R^2N\text{-}CH^2\text{-}CN$ ou les amino-nitriles Monosubstitués $R^2N\text{-}CH(R_1)\text{-}CN$ leur transformation en esters éthyliques correspondants était réalisable. Bien entendu, dans ce milieu chlorhydrique, ces esters-aminés se présentent à l'état de chlorhydrates, mais il suffit d'ajouter avec ménagement une base, par exemple de l'ammoniaque, ou même un carbonate alcalin, pour les mettre en liberté.

Par contre, nous ne sommes pas parvenus à réaliser pareille transformation avec les amino-nitriles disubstitués



bien que nous ayons essayé les divers traitements susceptibles d'être appliqués en général, pour cette opération d'alcoolyse. Nous indiquerons ces essais par la suite et comment malgré leur échec nous avons pu obtenir d'une autre façon les esters cherchés et constater ensuite que leur transformation en anilide par le procédé de Bodroux leur restait applicable.

Sur ces divers amino-esters éthyliques obtenus de l'une ou de l'autre façon, nous avons fait réagir alors, non pas un iodo-amino-magnésien, comme le faisait Bodroux, mais par raison d'économie, un bromo-amino-magnésien. Il en est résulté, selon notre attente, la production d'amino-anilides et cela avec un rendement généralement très bon.

La présence du groupement amine dans ces nouveaux corps leur conférant le caractère basique, il nous a été facile de les transformer en sels solubles et notamment en Perchlorates fort bien cristallisés.

a) AMINO-ANILIDES $R^2N\text{-}CH^2\text{-}CONHAr$

Les amino-esters à partir desquels ont été obtenus les amino-anilides de ce type, sont :

$(C^2H^5)^2N.CH^2\text{-}COOC^2H^5$

$C^5H^{10}.N.CH^2\text{-}COOC^2H^5$

résultant de l'alcoolyse des Amino-nitriles correspondants.

Ils constituent des liquides incolores, légèrement huileux et dont les points d'ébullition respectifs sont :

Diéthylaminoétanoate d'éthyle : Eb 18 = 72°.

Pipéridylaminoéthanoate d'éthyle : Eb 85 = 145°.

Ces deux amino-esters sont déjà connus ; ils ont été préparés par réaction du Chloracétate d'éthyle soit sur la Diéthylamine (Gault), soit sur la Pipéridine (Bischoff et Stefanowski).

Les points d'ébullition donnés par ces auteurs sont respectivement :

Eb 18 = 72° Eb 65 = 68° (Gault)

Eb 732 = 209° (Bischoff et Stefanowski).

1. — PHENYL-DIETHYLAMINOETANAMIDE $(C^2H^5)^2N\text{-}CH^2\text{-}CONH.C^6H^5$

Cette amino-anilide a été obtenue en 1937 par Erdtman et Löfgren à partir du Chlorure de Chloracétyle $ClCH^2COCl$, lequel, mis en réaction avec l'aniline, engendre la Chloracétanilide $ClCH^2.CONH.C^6H^5$; cette dernière, chauffée avec de la Diéthylamine, donne ensuite l'amino-anilide en question :

$$ClCH^2COCl + 2\,H^2NC^6H^5 \longrightarrow ClCH^2CONHC^6H^5 + C^6H^5NH^2.HCl$$

$$H^5)^2NH + ClCH^2CONHC^6H^5 \rightarrow (C^2H^5)^2CH^2CONHC^6H^5 + (C^2H^5)^2NH.HCl$$

Les précédents opérateurs indiquent qu'ils ont isolé de la sorte une huile incolore dont

$$Eb\ 0{,}15 = 116\text{-}117^o$$

Pour notre part, nous avons préparé ce même corps en partant de l'organo-magnésien $C^2H^5Mg.Br$, obtenu d'après les indications données par Grignard (97) puis en transformant ce complexe en Phényl-amino-magnésien $C^6H^5NHMgBr$ suivant le procédé de Meunier (98). Sur ce dernier nous avons fait réagir finalement le Diéthylamino-éthanoate d'éthyle.

Préparation. — Voici, en détail, la technique opératoire employée :

1.) Dans un ballon de 300 cc. nous introduisons :

Mg en tournure : 2 gr. 5 (pour 2 gr. 4 : 1/10). Nous l'adaptons à un réfrigérant ascendant et, par le haut du réfrigérant, nous introduisons, de façon à recouvrir le métal, une partie du mélange suivant :

C^2H^5Br.	11 gr.
Ether anhydre.	20 cc.

Quand, après un temps très court, la réaction provoquée par cette addition se trouve bien amorcée, nous ajoutons, d'un seul coup, dans un ballon :

Ether anhydre.	20 cc.

La réaction se poursuit ; nous l'entretenons régulièrement en continuant à ajouter goutte à goutte, à l'aide d'une ampoule à robinet, le reste du mélange de Bromure et d'oxyde d'éthyle. Au besoin, pour que la réaction ne devienne pas trop vive, nous refroidissons extérieurement le ballon, en le plongeant dans un bain d'eau froide. Vers la fin, pour hâter la disparition des dernières traces de Mg nous chauffons légèrement au bain-marie.

2.) Nous ajoutons alors, goutte à goutte, en agitant constamment, le mélange suivant :

aniline. . . . . 9 gr. 3 (1/10 moléc.)
éther anhydre. . . . . 30 cc.

Chaque goutte qui tombe donne lieu à une réaction qui se manifeste par un dégagement gazeux (hydrogène) et par la production, au point de chute, d'un précipité blanc que l'agitation fait immédiatement disparaître en provoquant sa dissolution dans l'éther.

3.) Enfin, nous introduisons encore dans le ballon, toujours goutte à goutte et sans cesser d'agiter le mélange :

$(C^2H^5)^2N\text{-}CH^2\text{-}COOC^2H^5$. . . . 8 gr. (1/20 mol.)
Ether anhydre. . . . . 20 cc.

Il se fait, sans violence, une réaction très nette se traduisant encore par la formation d'un précipité blanc là où tombent les gouttes, précipité qui est un peu soluble dans l'éther, car, au début de l'opération il disparaît par agitation. C'est seulement quand la moitié du produit environ a été ajoutée, que le précipité persiste. Après introduction de la totalité de l'ester, nous agitons vivement le contenu du ballon pendant quelques instants pour favoriser le plus possible le contact des corps réagissants, après quoi, renversant le réfrigérant, nous distillons l'éther au bain-marie.

La masse solide restant dans le ballon est alors traitée par une solution froide de :

Chlorure d'Ammonium. . . . 20 gr.
Eau. . . . . 100 cc.

Tout se dissout avec un sensible dégagement de chaleur, mais deux couches liquides se séparent. Nous isolons par décantation la couche supérieure et la desséchons sur CO^3K^2 anhydre. Nous procédons enfin à la distillation du produit sous pression réduite.

Cette pression étant de 22^{mm}, nous recueillons de la sorte, d'abord entre 85 et 90° toute l'aniline régénérée, après quoi, la température monte rapidement à 192° où elle se maintient, tandis que l'amino-anilide distille. Le poids de celle-ci est de 9 gr 9, lequel équivaut à un rendement de 96 %.

Réfraction moléculaire. — Les déterminations de la densité et de l'indice de réfraction nous ont donné les résultats suivants :

$$d\ 16° = 1{,}023$$
$$n\ 16° = 1{,}488$$

R^m (Lorentz) = 76,081 R^m (Landolt) = 62,162

Ici, à l'encontre de ce que nous avons constaté avec les amino-nitriles précédemment étudiés, nous observons une exaltation très accusée de la réfraction moléculaire expérimentale. Très vraisemblablement ce fait est dû à l'introduction du noyau benzénique dans la molécule du corps.

Dosage volumétrique. — Ce composé gardant le caractère basique grâce à sa fonction amine a pu être dosé en milieu hydro-alcoolique par ClH $\frac{N}{10}$ — en présence du rouge méthyle.

Prise d'essai de substance	Vol. de ClH $\frac{N}{10}$	Poids du corps d'après formule et volume de ClH
—	—	—
1 gr. 040	48 cc. 7	1 gr. 003

Dosage de l'azote. — L'attaque de la substance pour transformer l'azote en sel ammoniacal a été faite par le procédé Sisley.

Prise d'essai de substance	Vol. d'acide $\frac{N}{10}$ neutralisé par NH^3	Proportion % d'azote	
		Trouvée	Calculée
—	—	—	—
0 gr. 264	23 cc. 8	13,54	13,58

Perchlorate. — $C^{10}H.(C^2H^5)^2N.CH^2.CONHC^6H^5$.

En ajoutant à de l'amino-anilide en solution dans l'alcool absolu la quantité équimoléculaire d'acide perchlorique, il se fait aussitôt un précipité très blanc, cristallisé.

L'analyse volumétrique par solution de Soude $\frac{N}{10}$ — justifie la formule indiquée par ce sel :

Prise d'essai de perchlorate	Vol. de soude $\frac{N}{10}$	Poids calculé d'après formule et volume de soude
—	—	—
0 gr. 200	6 cc. 5	0 gr. 1992

2. — o. METHYLPHENYL DIETHYLAMINOETHANAMIDE

$(C^2H^5)^2N\text{-}CH^2\text{-}CONH\text{-}C^6H^4\text{-}CH^3$
(2) (1)

———

Cette amino-anilide a été préparée d'une façon tout à fait analogue à la précédente mais en substituant, pour l'obtention de l'amino-magnésien, l'o-Toluidine à l'aniline.

En faisant porter l'opération sur 1/10 mol. d'amino-Mg et 1/20 mol. d'amino-ester, nous avons pu isoler par distillation fractionnée sous 27 mm de pression 7 gr. 8 d'amino-anilide bouillant à 203°.

Le rendement est ainsi de 71 %.

Réfraction moléculaire. — Les mesures faites ont donné

$$d\ 17°5 = 1{,}009$$
$$n\ 17°5 = 1.486$$

R^m (Lorentz) = 82,114 R^m (Landolt) = 66 798

Nous retrouvons encore ici une forte exaltation de la réfraction expérimentale.

Erdtman et Löfgren qui ont obtenu ce même corps à partir du Chlorure de Chloracétyle, indiquent :

$$Eb\ 0{,}1 = 159\text{-}160°$$

Perchlorate. — $C10^4H(C^2H^5)^2N\text{-}CH^2\text{-}CONH\text{-}C^6H^4\text{-}CH^3$.

Il a été préparé comme les précédents perchlorates et se présente sous la forme de cristaux blancs.

$$F = 198°$$

Analyse. — Nous avons opéré par volumétrie, au moyen d'une solution de Soude $\frac{N}{10}$. Elle a donné :

Prise d'essai de perchlorate	Vol. de soude $\frac{N}{10}$	Poids calculé d'après formule et volume de soude
0 gr. 104	3 cc. 2	0 gr. 1025

3. — p. METHYLPHENYL-DIETHYLAMINOETHANAMIDE

$(C^2H^5)^2N\text{-}CH^2\text{-}CONH\text{-}C^6H^4\text{-}CH^3$
(4) (1)

Cet isomère du composé précédent a été préparé de la même manière en employant la p. Toluidine à la place de l'Ortho-Toluidine.

Il se présente, lui aussi, sous la forme d'une huile incolore

Eb 15 = 195°

L'essai portant sur 1/20 mol. d'amino-ester, nous avons recueilli 8 gr. 1 de produit distillé ; le rendement est ainsi de 74 %.

Réfraction moléculaire. — Les déterminations faites nous ont donné :

d 17°5 = 1,099

n 17°5 = 1,486

R^m (Lorentz) = 82,114 R^m (Landolt) = 66,798

Il est à remarquer que la densité et l'indice de ce composé (avec l'approximation à laquelle nous étions limités par nos appareils de mesures), sont les mêmes que ceux trouvés pour son isomère ortho.

Perchlorate. — $C10^4H(C^2H^5)^2N\text{-}CH^2\text{-}CONH\text{-}C^6H^4\text{-}CH^3$.

Sel blanc cristallisé : F = 136°.

Analyse. — Elle a été faite par volumétrie.

Prise d'essai de perchlorate	Vol. de soude	N / 10	Poids calculé d'après formule et volume de soude
—	—		—
0 gr. 102	3 cc. 2		0 gr. 1025

4. — PHENYL-PIPERIDYLAMINO-ETHANAMIDE

$C^5H^{10}N\text{-}CH^2\text{-}CONH\text{-}C^6H^5$

Cette amino-anilide a été obtenue en faisant réagir l'amino-ester $C^5H^{10}N\text{-}CH^2\text{-}COOC^2H^5$ sur l'amino-magné-

sien $C^6H^5NHMgBr$, opération toute semblable aux précédentes. Toutefois si, après traitement du produit de la réaction par l'eau (en prenant du chlorure d'ammonium dissous) il se sépare encore une couche huileuse, celle-ci par refroidissement, ne tarde pas à se concréter. Cette nouvelle amino-anilide est en effet solide à la température ordinaire.

Aussi, pour la séparer d'avec la portion d'aniline régénérée, nous filtrons et essorons sur Buchner et nous la lavons avec un peu d'eau froide.

Pour purifier mieux encore ce produit brut, nous le dissolvons dans l'éther et, comme la solution éthérée garde une légère teinte brune, nous l'agitons avec un peu de noir décolorant. Une filtration donne alors un filtrat bien incolore, lequel, par évaporation de l'éther, laisse déposer sous forme cristalline l'amino-anilide pure. Le rendement de l'opération atteint 70 %.

Point de fusion : F = 92°.

Analyse. — Elle a été faite par volumétrie, au moyen d'une solution ClH $\frac{N}{10}$ — en milieu hydro-alcoolique et en présence de rouge de méthyle.

Prise d'essai de substance	Volume ClH $\frac{N}{10}$	Poids calculé d'après formule et volume ClH
—	—	—
0 gr. 500	22 cc. 75	0 gr. 496

Chlorhydrate. — $ClH.C^5H^{10}N\text{-}CH^2\text{-}CONH\,C^6H^5$.

Nous l'avons obtenu en neutralisant l'amino-anilide en solution alcoolique par ClH au ½, puis abandonnant la solution à l'évaporation. Il se dépose ainsi de belles aiguilles solubles dans l'eau, l'alcool, mais insolubles dans l'éther.

F = 165°

Analyse. — Elle a été faite par volumétrie, avec une solution de soude $\frac{N}{10}$ — et nous a donné les résultats suivants :

Prise d'essai de chlorhydrate	Vol. de soude $\frac{N}{10}$	Poids calculé d'après formule et volume de soude
—	—	—
0 gr. 542	20 cc. 15	0 gr. 541
0 gr. 218	8 cc. 1	0 gr. 2175
0 gr. 191	7 cc. 5	0 gr. 1908

Perchlorate. — $C10^4H.C^5H^{10}N\text{-}CH^2\text{-}CONH\text{-}C^6H^5$.

Nous l'avons obtenu par neutralisation de l'amino-anilide en solution dans l'alcool absolu par la quantité équimoléculaire de $C10^4H$. Il précipite immédiatement sous la forme de fines aiguilles blanches soyeuses qui sont essorées, lavées avec un peu d'alcool absolu, puis à l'éther et séchées.

F = 193°

Analyse. — Elle a été effectuée par volumétrie avec une liqueur de soude $\frac{N}{10}$

Prise d'essai de perchlorate	Vol. de soude $\frac{N}{10}$	Poids calculé d'après formule et volume de soude
0 gr. 197	6 cc. 1	0 gr. 1943

5. — o. METHYL PHENYL-PIPERIDYLAMINOETHANAMIDE

$C^5H^{10}N\text{-}CH^2\text{-}CONH\text{-}C^6H^4\text{-}CH^3$
(2) (1)

La préparation de cette amino-anilide se fait comme celle de la précédente, en substituant l'ortho-Toluidine à l'aniline.

Ce nouveau composé se présente également sous la forme d'un produit blanc et cristallisé.

F = 92°

Chlorhydrate. — $ClH.C^5H^{10}N\text{-}CH^2\text{-}CONH\text{-}C^6H^4\text{-}CH^3$.
(2) (1)

Ce sel s'obtient en dissolvant l'amino-anilide dans de l'acide chsorhydrique au dixième et abandonnant ensuite la solution à l'évaporation. Il se forme ainsi de beaux cristaux transparents ayant l'aspect de tablettes, insolubles dans l'éther.

F = 147°

Analyse. — Elle a été faite avec une solution de soude $\frac{N}{10}$ avec du rouge de méthyle comme indicateur. Elle a donné :

Prise d'essai de chlorhydrate	Vol. de soude	N/10	Poids calculé d'après formule et volume de soude
—	—		—
0 gr. 211	7 cc. 85		0 gr. 2107

6°. — p-METHYL PHENYL-PIPERIDYLAMINOETHANAMIDE

$C^5H^{10}N\text{-}CH^2CO\,NH\text{-}C^6H^4CH^3$
(4) (1)

Isomère de position du précédent, ce corps s'obtient de la même manière en remplaçant l'o-Toluidine par la p-Toluidine.

Toutefois pour séparer le mélange d'amino-anilide et de p-toluidine obtenu par action de l'eau à la fin du traitement, on ne peut songer à effectuer une filtration, puisque ces composés sont tous les deux solides ; il faut encore avoir recours ici à une distillation fractionnée, qui permet une très bonne séparation en raison de la notable différence des points d'ébullition des deux corps.

Sous une pression de 17 mm. la p-Toluidine passe vers 101°, tandis que l'amino-anilide distille à 242°. De la sorte, nous avons obtenu cette dernière avec un rendement s'élevant à 94 %.

Pour l'avoir tout à fait pure, nous l'avons transformée en perchlorate, puis nous l'avons régénérée de ce sel par addition d'ammoniaque diluée.

Le précipité obtenu a été filtré, essoré, lavé avec un peu d'eau froide et de crainte qu'il ne retienne une faible quantité de Perchlorate d'ammonium, nous l'avons redissous dans l'éther ; la solution à peine louche, a été filtrée et le filtrant évaporé.

Il s'est déposé un produit cristallin formé de belles tablettes transparentes.

F = 66°5

Perchlorate. — $C10^4H.C^5H^{10}N\text{-}CH^2\text{-}CONH\text{-}C^6H^4\text{-}cH^3$
(4) (1)

Il résulte de la neutralisation de l'amino-anilide en solution dans l'alcool absolu par la quantité équimoléculaire de $C10^4H$.

Composé très blanc, cristallin, soluble dans l'eau, mais insoluble dans l'alcool absolu ou l'éther.

F = 128°

Analyse. — Par une solution de soude $\frac{N}{10}$, en milieu alcoolique et en présence d'hélianthine :

Prise d'essai de perchlorate	Vol. de soude $\frac{N}{10}$	Poids calculé d'après formule et volume de soude
—	—	—
0 gr. 200	8 cc. 6	0 gr. 1995

b) AMINO-ANILIDES $R^2N\,CH(R_1)\text{-}CONHAr$

$$(C^2H^5)^2N\text{-}CH(CH^3)\text{-}CONHC^6H^5$$

———

Pour obtenir cette Phényl-Diéthylamino-2-propanamide, il nous a fallu tout d'abord préparer l'ester éthylique

$$(C^2H^5)^2N\text{-}CH(CH^3)\text{-}COOC^2H^5$$

Après avoir dissous 13 gr. du nitrile correspondant dans 45 cc. d'alcool à 90, nous avons fait arriver dans la solution du gaz chlorhydrique jusqu'à saturation. Du chlorure d'ammonium a précipité en même temps que le Chlorhydrate d'amino-ester. L'excès d'alcool a été ensuite éliminé par distillation ; la masse restante a été dissoute dans de l'eau ; l'addition ménagée d'ammoniaque a provoqué alors la séparation du liquide en deux couches. La couche supérieure, décantée, puis séchée sur sulfate Na anhydre, a été distillée sous pression réduite.

Eb. 45 = 90°

Pour passer de cet amino-ester à l'amino-anilide en question, par la Méthode de Bodroux, nous avons appliqué la même technique que pour l'obtention des amino-anilides précédemment décrites.

Et ainsi, nous avons obtenu avec un rendement de 68 % un liquide tel que

Eb. 65 = 213°

Dosage volumétrique. — Effectué en milieu hydro-alcoolique par ClH $\frac{N}{10}$ — en présence d'hélianthine.

Prise d'essai de substance	Vol. de ClH $\frac{N}{10}$	Poids calculé d'après formule et volume de ClH
—	—	—
0 gr. 195	8 cc. 7	0 gr. 192

Perchlorate $C^{10}{}^4H$, $(C^2H^5)^2$-NCH-CONHC^6H^5
|
CH^3

Obtenu en ajoutant à 2 gr. d'anilide en solution dans l'alcool absolu, la quantité équimoléculaire d'acide perchlorique. Lavé avec un peu d'alcool absolu, puis de l'éther et séché, ce Perchlorate a pour point de fusion

F = 168°

La formule est justifiée par l'analyse volumétrique suivante :

Prise d'essai de perchlorate	Vol. de soude $\frac{N}{10}$	Poids calculé d'après formule et volume de soude
—	—	—
0 gr. 123	3 cc. 8	0 gr. 122

c) AMINO-ANILIDES R^2N-C(R¹)(R²)-CONHAr

Nous avons déjà signalé que nos divers essais tentés en vue de transformer par alcoolyse un amino-nitrile de la forme

R^2N-C(R^1)(R^2)-CN

en un amino-ester

$$R_1$$
$$R^2N\text{-}C\text{-}COOC^2H^5$$
$$R_2$$

ne nous avaient pas permis de réaliser cette transformation.

1.) Tout d'abord, comme il était naturel, nous nous sommes encore adressé à l'acide chlorhydrique pour la provoquer, puisque, en règle générale, cet hydracide convient fort bien pour cela et qu'il nous avait déjà permis, dans les cas précédents, de la réaliser.

Le résultat cherché n'ayant pas été obtenu, nous avons successivement substitué à l'acide chlorhydrique les acides sulfurique et phosphorique. Berger et Olivier (99), qui préconisent ce dernier, le considèrent en effet comme un des hydrolisants les plus actifs, permettant souvent, pour le passage des nitriles aux acides, d'obtenir un résultat satisfaisant dans des cas où d'autres agents acides sont en défaut. Mais nous n'avons pas été plus heureux avec SO^4H^2 et PO^4H^3 qu'avec ClH. Ou bien, si nous opérons à froid, l'alcoolyse ne se produit pas ; ou bien, si nous chauffons, le but est dépassé, le groupement aminé est détaché, car, après traitement par l'eau et par une base, nous retrouvons l'amine avec laquelle a été préparé l'amino-nitrile.

2.) Nous avons pensé alors à saponifier l'amino-nitrile par de la potasse en solution alcoolique pour obtenir le sel de potassium de l'amino-acide afin de traiter ensuite ce dernier par du sulfate d'éthyle. C'est là, en effet, une méthode d'éthérification des acides organiques, indiquée tout d'abord par Werner et Seybold (100) et qui, actuellement, ainsi que le relate Bredeau (101), est employée dans l'industrie.

Dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant, nous avons donc chauffé l'amino-nitrile étudié $(C^2H^5)^2N\text{-}C(CH^3)^2CN$ par exemple ou $C^5H^{10}NC(CH^3)^2CN$ avec une quantité équimoléculaire de potasse préalablement dissoute dans de l'alcool éthylique.

Un dégagement de gaz ammoniac se produit, mais il est très lent puisqu'au bout de deux jours il n'est pas encore terminé. C'est là, en effet, comme le fait remarquer Bouveault (102), un inconvénient de ce procédé général de saponification des nitriles, auquel s'ajoute

celui de ne donner assez fréquemment que d'assez faibles rendements et en outre, de fournir les corps cherchés souillés de matières brunes bien difficiles à éliminer. C'est bien ce que nous avons observé dans le cas qui nous intéresse.

Toutefois, pour accroître la vitesse de la réaction en la réalisant à une température plus élevée, nous avons effectué une nouvelle opération dans laquelle nous avons substitué l'alcool benzylique à l'alcool éthylique comme solvant de la potasse. Cette fois, au bout de quinze heures de chauffage à l'ébullition, le dégagement d'ammoniac avait cessé. Après refroidissement, le liquide devenu d'un brun foncé, a été décanté. Il est resté au fond du ballon un résidu brun solide que nous pouvions supposer être le sel de potassium attendu. Ce résidu a été lavé à l'éther pour le débarrasser le plus possible du liquide brun qui l'imprégnait encore. Après quoi, et suivant les indications mêmes de Bredeau qui recommande expressément de ne pas faire intervenir l'eau dans le traitement du sel organique de potassium par le sulfate d'éthyle, nous avons ajouté tout simplement au présumé sel de potassium obtenu la quantité correspondante de ce sulfate d'éthyle. Une réaction assez vive s'est déclarée sans tarder ; nous l'avons entretenue en chauffant légèrement dès qu'elle s'est calmée. Quand elle a paru terminée, nous avons séparé, du sulfate de potassium qui s'était formé, une petite quantité d'un liquide à forte odeur de mercaptan, mais dans lequel nous n'avons pu déceler la présence de l'amino-ester cherché.

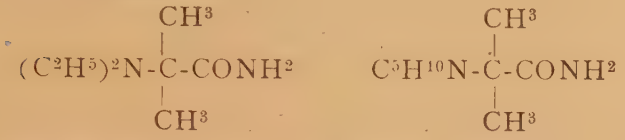
3.) Le passage direct d'un amino-acétonitrile disubstitué à l'amino-ester correspondant n'ayant pas réussi dans les deux tentatives précédentes, nous nous sommes demandé si celui d'un amino-acétamide disubstitué à l'amino-ester cherché, serait possible. C'est qu'en effet, s'il en était ainsi, notre problème initial de transformation se trouverait par là même résolu, attendu que nous avons toujours obtenu aisément, à partir des amino-nitriles, les amino-amides qui seraient nécessaires, mais ne joueraient en définitive, qu'un rôle d'intermédiaires.

α) Et d'abord, malgré son peu de chance apparent à priori, nous avons essayé de reprendre avec ces amino-amides la réaction d'alcoolyse, avec intervention d'acide sulfurique, ou phosphorique, comme précédemment.

Au préalable, nous nous sommes assuré qu'une amide à fonction simple, telle la Benzamide, traitée à chaud

par de l'alcool tenant de l'acide sulfurique en dissolution, se prêtait bien à la réaction d'alcoolyse. Nous avons même constaté qu'on obtenait ainsi un bon rendement en benzoate d'éthyle.

Malgré cela, les nouveaux essais effectués en ce sens avec les amino-amides



n'ont pas été plus heureux que les précédents et le groupement aminé s'est encore trouvé détaché de la molécule initiale.

b) Enfin, nous avons tenté un dernier essai en cherchant à appliquer à nos amino-acétamides disubstitués, le procédé que Bouveault (102) a fait connaître pour provoquer l'hydrolyse d'une amide, même quand elle-ci reste réfractaire à l'action des acides. Ce procédé consiste à traiter l'amide par l'acide nitreux, lequel donne lieu à la réaction

A cet effet, l'amide (qui provient généralement de l'hydrolyse partielle du nitrile correspondant par SO^4H^2 à 80 ou 90 %) est dissoute dans une quantité suffisante d'acide sulfurique. A cette solution sulfurique, on ajoute à froid et très progressivement une solution aqueuse concentrée de NO^2Na en proportion équimoléculaire. Finalement on chauffe durant quelques instants vers 40-50° tant qu'il se dégage de l'azote et l'on précipite par l'eau.

C'est cette technique que nous avons suivie dans l'application du procédé à nos amino-amides. Celles-ci se dissolvent aisément dans l'acide sulfurique concentré froid ; cette dissolution, comme le fait remarquer Bouveault (102) est une condition essentielle pour que la méthode ne soit pas en défaut.

Un abondant dégagement d'azote s'est produit déjà à froid ; quand il s'est ralenti au point de devenir à peu près insignifiant, nous avons chauffé très légèrement pour parfaire la réaction ; après quoi nous avons ajouté à la masse de l'alcool absolu en excès et nous avons chauffé le tout dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant durant trois heures environ. Nous n'avons pas cru devoir prolonger ce chauffage car un charbonnement

commençait à se produire. Du sulfate de sodium s'étant déposé par refroidissement, nous l'avons dissous par addition d'un peu d'eau et nous avons alors ajouté avec ménagement de l'ammoniaque non seulement pour neutraliser l'acide sulfurique en excès, mais encore pour déplacer l'amino-ester du sulfate qu'il devait former. Du sulfate d'ammonium s'est déposé. Nous avons filtré ; le filtrat formait deux couches liquides que nous avons séparées l'une de l'autre par décantation. La couche supérieure, couche alcoolique, a été séchée sur du sulfate de sodium anhydre pendant quelques heures et nous avons procédé alors à la distillation. Nous avons tout d'abord recueilli de l'alcool vers 80°, puis, de 100 à 104° un liquide incolore, limpide, soluble dans l'eau et ne colorant pas la phtaléine du phénol, caractères qui démontrent que ce liquide n'est pas non plus l'amino-ester attendu. Après quoi, il ne reste plus rien dans le ballon distillatoire.

Ces échecs réitérés nous ont donc fait renoncer à poursuivre les essais qui semblaient devoir nous permettre d'obtenir un amino acéto-ester disubstitué à partir du nitrile correspondant.

Pour arriver néanmoins à préparer ces amino-esters sur lesquels nous tenions à essayer la réaction de Bodroux, comme nous l'avions fait avec succès pour leurs homologues plus simples, nous avons orienté nos recherches dans une autre voie.

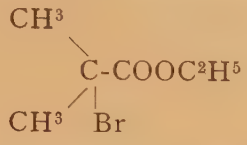
Puisque le groupement aminé des amino-nitriles et des amino-amides se trouve détaché dans les traitements auxquels nous les avons soumis, nous avons cherché à ne l'introduire qu'en dernier lieu dans la molécule d'un ester acétique disubstitué. C'est ainsi que pour obtenir par exemple l'ester

$$(C^2H^5)^2N\text{-}\overset{\displaystyle CH^3}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}\text{-}COOC^2H^5$$
$$\underset{\displaystyle CH^3}{|}$$

nous avons été amené à partir de l'acide isobutyrique

$$\begin{matrix} CH^3 \\ \diagdown \\ \quad CH\text{-}COOH \\ \diagup \\ CH^3 \end{matrix}$$

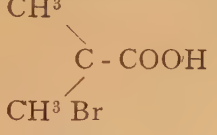
que nous avons bromé puis transformé en ester



et c'est ce dernier que nous avons condensé soit avec la Diéthylamine $(C^2H^5)^2NH$, soit avec la pipéridine $C^5H^{10}NH$.

Nous avons utilisé à cet effet les techniques que Michaël (105), Lepercq (103) et Genvresse (104) ont indiquées en utilisant le soufre comme agent de bromuration.

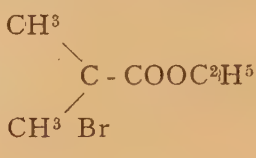
ACIDE α BROMOISOBUTYRIQUE



Nous avons introduit dans un ballon l'acide isobutyrique et le soufre. Nous avons adapté au ballon une ampoule à brome et un réfrigérant ascendant terminé par un tube à dégagement effleurant l'eau. Puis nous avons porté le mélange à l'ébullition que nous avons maintenue en chauffant légèrement et nous avons fait tomber le brome goutte à goutte. L'acide bromhydrique se dégage aussitôt. Théoriquement l'opération est terminée lorsqu'une molécule de brome a été ajoutée à une molécule d'acide ; mais des vapeurs de brome sont entraînées par l'acide bromhydrique, aussi est-il nécessaire d'en employer un petit excès : environ 1/10e. Après l'addition du brome nous avons maintenu quelques instants le chauffage pour en éliminer l'excès. Puis nous avons aspiré au moyen d'une trompe à vide, l'acide bromhydrique dissous.

Nous avons alors dissous dans l'éther puis filtré pour éliminer le soufre. Nous avons évaporé l'éther puis distillé sans refroidir à l'eau. Nous avons obtenu un produit blanc bien cristallisé avec un rendement de 70 %.

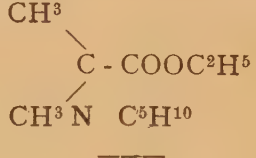
α BROMOISUBUTYRATE D'ETHYLE



Nous avons opéré d'après la technique proposée par Lepercq (loc .cit) : « A l'acide bromé nous avons ajouté 1,5 fois la quantité théorique d'alcool absolu et le mélange a été additionné de 5 % d'acide sulfurique ». Nous avons chauffé deux heures au réfrigérant ascendant, puis le produit de la réaction a été versé dans une grande quantité d'eau.

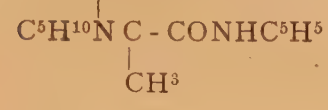
Après deux heures de contact, la couche inférieure a été décantée puis filtrée sur coton et distillée. Nous avons ainsi recueilli l'ester qui passe à 58° sous 18 m/m avec un rendement de 65 %. Ce rendement confirme celui indiqué par Lepercq quand il dit que l'on obtient « les 2/3 de la théorie ».

PIPERIDYLAMINO ISOBUTYRATE D'ETHYLE



Sur l'α bromo-isobutyrate d'éthyle obtenu précédemment, nous avons fixé le radical pipéridique par condensation avec la pipéridine en présence de benzène anhydre. Nous avons opéré sur 1/10e de molécule et chauffé à l'ébullition dans un ballon surmonté d'un réfrigérant ascendant : l'ester, la pipéridine et le benzène anhydre. Il s'est formé un précipité de bromhydrate de pipéridine qui a été éliminé par filtration sur Buchner. Nous avons ensuite évaporé le benzène à chaud et distillé le résidu dans le vide ; nous avons recueilli un produit clair passant de 125° sous 60 m/m avec un rendement de 65 %.

1°) METHYL 2-PIPERIDYLAMINO 2-PROPANANILIDE



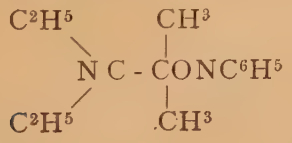
Nous appliquons alors à l'ester précédent le procédé déjà décrit des amino-magnésiens de Bodroux. Nous avons ainsi obtenu un produit visqueux adhérant aux parois non refroidies du réfrigérant que nous avons distillé dans le vide. Nous avons ainsi recueilli avec un rendement de 75 % l'anilide qui passait à 185° sous 19 m/m.

PERCHLORATE

Nous l'avons préparé en faisant réagir l'acide perchlorique sur une solution de l'anilide dans l'alcool absolu. Les cristaux blancs formés ont été lavés à l'alcool puis titrés volumétriquement en solution aqueuse par la soude $\frac{N}{10}$ en présence de phtaléine.

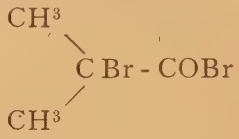
Pesée	$\frac{N}{10}$ en NaOH	Poids calculé
0 gr. 101	2 cc. 95	0 gr. 103

2°) METHYL 2-DIETHYLAMINO 2-PROPANANILIDE



Nous avons utilisé pour la synthèse de cet anilide une méthode analogue à celle employée pour son homologue pipéridique.

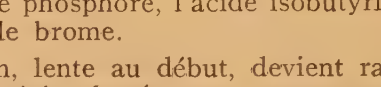
Nous avons préparé d'après la technique de Volhard (106) le bromure d'α bromo-butyryle :



Dans un ballon de un litre nous avons introduit successivement le phosphore, l'acide isobutyrique puis, goutte à goutte, le brome.

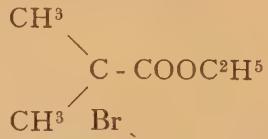
La réaction, lente au début, devient rapidement vive. Lorsqu'elle a été achevée, nous avons maintenu quelque temps le chauffage, puis nous avons éliminé l'excès de brome par ébullition.

La réaction peut être représentée par les équations suivantes :

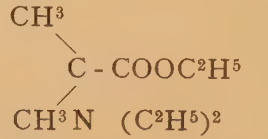


L'acide phosphoreux formé se présente sous une forme pâteuse ; adhérent au fond du ballon, il est facile à séparer. Au liquide décanté, nous avons ajouté par petites portions l'alcool absolu jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus d'acide bromhydrique.

Nous avons ainsi obtenu l'ester



qui bout à 163° à la pression ordinaire.

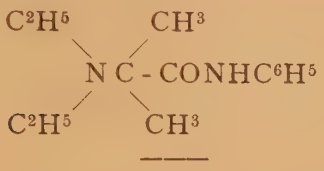


Nous avons condensé l'ester α bromé précédent avec la diéthylamine en présence de benzène anhydre. La réaction a été très lente et au bout de 15 heures de chauffage dans un ballon surmonté d'un réfrigérant ascendant, la faible quantité de bromhydrate de diethylamine qui s'était séparée nous a laissé supposer que la réaction était loin d'être achevée. Nous avons alors distillé le benzène et nous l'avons remplacé par du xylène préalablement rectifié et deshydraté.

Ceci nous a permis de porter la température d'ébullition du mélange de 80° aux environs de 140° ; nous avons alors constaté une nouvelle formation de bromhydrate. Le rendement, évalué par pesée du bromhydrate de diethylamine recueilli et séché, a été de 52 %.

L'ester a distillé sous un vide de 124 m/m à 120°.

ANILIDE CORRESPONDANT



Nous avons traité cet ester par la méthode amino-magnésienne. Le produit obtenu se présente sous l'aspect d'une huile adhérente qui distille à 190° sous 390 m/m avec un rendement de 67 %.

Perchlorate. — Préparé en milieu alcoolique absolu, sa cristallisation semble gênée. Il cristallise faiblement et très lentement. Il en est de même en milieu éthéré.

Oxalate. — Préparé en milieu alcoolique absolu, il se dépose immédiatement sous forme d'une masse cristallisée blanche qui augmente sans délais.

CONCLUSION

Au cours de nos recherches, nous nous sommes proposé de faire la synthèse d'un certain nombre de composés, la plupart inconnus, renfermant dans leurs molécules, une des fonctions, nitrile, amide, anilide, à côté des radicaux pipéridique ou diethylaminé.

Cette association nous avait paru particulièrement intéressante par suite des propriétés pharmaco-dynamiques qui devaient en résulter.

Les circonstances et les difficultés de toute nature au milieu desquelles nous avons dû poursuivre ce travail, ne nous ont pas permis de faire les expériences envisagées, sur l'animal et nos recherches n'ont présenté qu'un caractère purement chimique.

Nous nous proposons de reprendre cette étude pharmaco-dynamique dès que nous en aurons les possibilités matérielles.

1° NITRILES

a) *Synthèse.* — Nous avons été amené à faire la synthèse de quelques nitriles de formule générale

$$R^2N\,CH^2\,CN$$

$$R^2N\,CH(R^1)\,CN$$

en utilisant les réactions suivantes :

$$R^1CHO + SO^3NaH \longrightarrow R^1CH(OH)SO^3Na$$

$$R^2NH + R^1CH(OH)SO^3Na \longrightarrow R^2N\,CH(R^1)\,SO^3Na + H^2O$$

$$R^2N\underset{\displaystyle R^1}{\underset{|}{CH}} - SO^3Na + NaCN \longrightarrow SO^3Na^2 + R^2N\underset{\displaystyle R^1}{\underset{|}{CH}} - CN$$

Cette méthode qui donne de bons résultats avec les nitriles simples ou monosubstitués, ne s'appliquant pas à la préparation des nitriles du type disubstitués,

$$R^2N\begin{matrix} R^1 \\ \diagup \\ C - CN \\ \diagdown \\ R^2 \end{matrix}$$

nous avons pu néanmoins les obtenir par un procédé différent que l'on peut résumer par les équations suivantes :

$$CNK + H^2O \rightleftharpoons CNH + KOH$$

$$R^2NH.C^lH + KOH \longrightarrow KC^l + H^2O + R^2NH$$

$$R^1COR^2 + CNH \longrightarrow \begin{matrix} R^1 & OH \\ \diagdown & \diagup \\ & C \\ \diagup & \diagdown \\ R^2 & CN \end{matrix}$$

$$R^2NH + HO\underset{\displaystyle R^2}{\underset{|}{\overset{\displaystyle R^1}{\overset{|}{C}}}} - CN \longrightarrow H^2O + R^2N\underset{\displaystyle R^2}{\underset{|}{\overset{\displaystyle R^1}{\overset{|}{C}}}} - CN$$

b) *Sels solubles*. — Ces différents nitriles sont insolubles dans l'eau. La plupart se présentent sous forme de liquides huileux, basiques, à odeur camphrée. Ils nous ont donné, par combinaison avec les acides perchlorique et oxalique, des sels solubles qui ont facilement formé des cristaux de belle apparence. Nous avons effectué leur dosage qui nous en a confirmé la composition.

c) *Dosage de l'azote total*. — Au cours de nos recherches, nous avons été amené à effectuer des dosages d'azote dans des composés dont certains renfermaient le noyau pipéridique particulièrement résistant. Nous avons utilisé dans ces cas difficiles avec d'excellents résultats, le procédé Kjeldahl modifié par Levaltier et Fleury. Nous avons ainsi fait entrer en réaction

SO^4H^2
Acide benzoïque
PO^4H^3
SO^4K^2

2° AMIDES

a) *Synthèse.* — Après différents essais pour passer des nitriles aux amides, nous avons adopté le traitement par hydrolyse sulfurique. Nous sommes ainsi facilement arrivé aux amides correspondantes.

Cette hydrolyse a été facile pour les molécules linéaires simples, elle s'est montrée plus difficile pour les molécules plus complexes des nitriles disubstitués.

b) Ces différentes amides sont insolubles dans l'eau. La plupart se présentent sous forme de liquides huileux, basiques, à odeur camphrée. Elles nous ont donné, par combinaison avec les acides perchlorique et oxalique, des sels solubles qui ont facilement formé des cristaux de belle apparence. Nous avons effectué leur dosage qui nous en a confirmé la composition.

3° ANILIDES

a) *Synthèse.* — Pour les molécules en chaine linéaire ou monosubstituée, nous avons pu passer des nitriles aux anilides par l'intermédiaire de leurs esters faciles à obtenir par alcoolyse et qu'il suffisait de traiter ensuite par un amino-magnésien pour obtenir l'anilide correspondant.

La méthode n'a pas pu être appliquée à la synthèse des anilides à chaines disubstituées. Les traitements un peu énergiques que nous étions amené à faire subir à ces molécules, au cours de leur préparation, en ont détaché le groupement aminé. Aussi avons-nous été amené à utiliser dans ce cas spécial une technique différente en n'introduisant ce groupement qu'en dernier lieu.

Nous avons condensé avec la pipéridine ou la diéthylamine l'ester α bromo-isobutyrique. Le produit de cette réaction a été ensuite traité par un amino-magnésien pour avoir l'anilide correspondant.

b) *Sels solubles.* — Ces différents anilides sont insolubles dans l'eau. La plupart se présentent sous forme de liquides huileux, basiques, à odeur camphrée. Ils nous ont donné, par combinaison avec les acides perchlorique et oxalique, des sels solubles qui ont facilement formé des cristaux de belle apparence. Nous avons effectué leur dosage qui nous en a confirmé la composition.

BIBLIOGRAPHIE

———

1 DUMAS. — C.R. T. 25, p. 383 (1847).

2 BECKURTS et OTTO. — D. Ch. G. T. 9, p. 1590 (1876) ; T. 10, p. 262 (1877).

3 ENGLER. — Liebig. An. T. 185, p. 367 (1877).

4 MENDIUS. — Lieb. An. T. 121, p. 129 (1862).

5 LADENBURG. — D. Ch. G. T. 18, p. 2957 (1885). T. 19, p. 783 (1886).

6 SABATIER et SENDERENS. — C.R. T. 140, p. 482 (1905). Bull. soc. chim. (3) T. 33, p. 371 (1905).

7 GRIGNARD et ESCOURROU. — C.R. T. 180, p. 1883 (1925).

8 STEPHEN. — Journ. Chem. Soc. T. 127, p. 1874 (1925).

9 PINNER et KLEIN. — D. Ch. G. T. 10, p. 1889 (1877) ; T. 11, p. 4 et 1486 (1878).
BECKURTS et OTTO. — D. Ch. g. T. 9, p. 1590 (1876).

10 PINNER. — D. Ch. G. T. 16, p. 357 et 1654 (1883) ; T. 17, p. 184 et 2062 (1884) ; T. 22, p. 1600 (1889) ; T. 28, p. 474 (1895).

11 WALLACH. — Lieb. An. T. 184, p. 121 (1877). T. 15, p. 208 (1882).

12 BLAISE. — C.R. T. 132, p. 40 (1901). T. 133, p. 1217 (1901).

13 PLANCHER et GIUMELLI. — Atti reale Accad. dei Lincei, T. 18, p. 393 (1909).

14 BARY. — Bull. soc. Chim. belge. T. 31, p. 397 (1922).

15 TCHITCHIBABIN et KORIAGUINE. — Journ. Soc. phys. Chim. R. T. 45, p. 1823 (1913).
16 MOUREU et MIGNONAC. — C.R. T. 156, p. 1801 (1913) ; T. 158, p. 1385 (1914) ; T. 159, p. 149 (1914).
17 JASPARS. — Bull. soc. Chim. Belge. T. 34, p. 182 (1925).
18 A. GAUTIER et SIMPSON. — Bull. Soc. Chim. T. 8, p. 279 (1867).
19 SPIEGEL. — D. Ch. G., T. 14, p. 239 (1881).
20 TIEMANN. — D. Ch. G., T. 14, p. 1965 (1881).
21 D. GAUTHIER. — C.R., T. 143, p. 831 (1906).
22 D. GAUTHIER. — C.R., T. 152, p. 1100 (1911).
23 BEHAL et SOMMELET. — C.R., T. 138, p. 91 (1904).
24 D. GAUTHIER. — Ann. Chim. (8) T. 16, p. 289 (1909).
25 HUGO MULLER. — Chem. Soc. Journ. T. 37, p. 109 ; Bull. Soc. Chim. T. 1, p. 168 (1864).
26 KOLBE. — Bull. Soc. Chim. T. 2, p. 379 (1864).
27 A. STRECKER. — Ann. Chem. u. Pharm. T. 75, p. 2745 (1850) ; T. 91, p. 349 (1854).
28 KOLBE. — Ann. Chem. u. Pharm. T. 113, p. 220 ; Ann. Chim. et Phys. T. 49, p. 201.
29 KÉKULÉ. — Ann. Chem. u. Pharm. T. 130, p. 11 (1864) ; Bull. Soc. Chim. T. 2, p. 371 (1864).
30 H. STRECKER. — Lieb. An. T. 130, p. 217 (1864).
31 HEINTZ. — Ann. Chem. u. Pharm. T. 169, p. 120.
32. URECH. — D. Ch. G. T. 6, p. 1113 (1873).
33 ERLENMEYER et SIEGEL. — D. Ch. G. T. 7, p. 697 et 1108 (1874).
34 ERLENMEYER et PASSAVANT. — Lieb. An. T. 200, p. 120 (1880).
35 TIEMANN. — D. Ch. G. T. 13, p. 381 (1880) ; T. 14, p. 1957 (1881).
36 LJUBAWIN. — Journ. Soc. Ph. Ch. Russe, T. 13, p. 504 (1881) ; T. 14, p. 281 (1882).
37 ESCHWEILER. — Lieb. An. T. 278, p. 229 (1894).

38 GULEWITSCH. — D. Ch. G. T. 33, p. 1900 (1900).
39 DELEPINE. — Bull. Soc. Chim. (3), T. 29, p. 1178 ; p. 1190 ; p. 1196 (1903).
40 BUCHERER et GROLEE. — D. Ch. G., T. 39, p. 986 (1906).
41 WASMUS. — D. Ch. G. T. 39, p. 1181 (1906).
42 IAVELOW. — D. Ch. G. T. 39, p. 1195 (1906).
43 ZELINSKY et STADNIKOW. — D. Ch. G. T. 39, p. 1722 (1906) ; T. 41, p. 2061 (1908).
44 SNYESSAREW. — J. prakt. Chem. (2), T. 89, p. 361 et 372 (1914).
45 SANIE. — Bull. Soc. Chim. (4), T. 37, p. 1557.
46 PINNER. — D. Ch. G., T. 5, p. 113 (1872).
47 FIQUET. — Ann. Chim. Phys. (6), T. 29, p. 433 (1893).
48 HUGOUNENQ et FLORENCE. — Principes de Pharmacodynamie Masson, édit. (1928), p. 44 et 50.
49 ERDTMAN et LOFGREN. — Swensk Kem. Tid. T. 49, p. 163 (1937) ; Chem. Abstracts Vol. 31, p. 7854 (1937).
50 LUMIERE et PERRIN. — C.R., T. 183, p. 607 (1926) ; U.P., T. 67, p. 331 (1926).
51 KLAGES. — Journ. prak. Chem. T. 65, p. 188 (1902).
52 ULTÉE. — Rec. Trav. Chim. Pays. Bas. T. 28, p. 1, 248, 257, 349 (1909).
53 KLAGES et MARGOLENSKY. — D. Ch. G., T. 36, p. 4188 (1903).
54 WARUNIS et SACHS. — D. Ch. G., T. 37, p. 2636 (1904).
55 BUCHERER. — D. Ch. G., T. 37, p. 2825 (1904).
56 KNŒVENAGEL. — D. Ch. G., T. 37, p. 4073 (1904).
57 KNŒVENAGEL et MERCKLIN. — D. Ch. G., T. 37, p. 4087 (1904).
58 BRUYLANTS et MERCKX. — Bull. Acad. Sc. Belg., T. 19, p. 1003 (1934).
59 VAN DER HULST. — Rec. trav. Chim. P. B., T. 54, p. 518 (1935).

60 EISENLOHR. — Z. Phys. Chem. T. 75, p. 605 (1911).
61 KJELDAHL. — Z. Anal. Chem. T. 22, p. 366 (1883).
62 SŒRENSEN et PETERSEN. — Z. Phys. Chem. T. 39, p. 513 (1903).
63 RIVIERE et BAILBACHE. — Bull. Soc. Chim., T. 15, p. 806 (1896).
64 WILFARTH. — Chem. Centralbl. T. 16, p. 17 et 113 (1885).
65 SOBOROWSKI. — Ann. Chim. Anal. et Chim. Appl. T. 4, p. 266 (1922).
66 KURSCHNER et SCHARRER. — Z. Anal. Ch. T. 68, p. 1 (1926).
67 LING et PRICE. — J. Soc. Chem. Ind. T. 41, p. 149 (1922).
68 GUNNING. — Z. Anal. Chem. T. 28, p. 188 (1889).
69 SISLEY. — Bull. Soc. Chim. T. 21, p. 708 (1899).
70 VILLIERS et MOREAU TOLON. — Bull. Soc. Chim. T. 23, p. 308 (1918).
71 ARNOLD et WEDEMEYER. — Z. Anal. Chem. T. 31, p. 525 (1891).
72 FLEURY et LEVALTIER. — Journ. Pharm. et Chim. T. 29, p. 137 (1924); T. 30, p. 265 (1924).
73 SISLEY et DAVID. — Bull. soc. Chim. T. 45, p. 312 (1929).
74 ENGLER. — Lieb. Ann. T. 185, p. 367 (1877).
75 HOFMANN. — D. Ch. G. T. 17, p. 1408 (1884).
76 HEIL et MEYER. — D. Ch. G. T. 28, p. 2782 (1895).
77 BLONDEAU. — Ann. Chim. T. 2, p. 11 (1924).
78 RAMART-LUCAS et AMAGAT. — Ann. Chim. T. 8, p. 267 (1927).
79 BOUVEAULT. — Bull. Soc. Chim. (3), T. 9, p. 370 (1893).
80 DEINERT. — J. prak. Chem. T. 52, p. 431 (1895).
81 ALOY et RABAUT. — Bull. Soc. Chim. T. 11, p. 391 (1902).

82 ALBERT. — D. Ch. G. T. 49, p. 1382 (1916).
83 ALOY et RABAUT. — Bull. Soc. Chim. T. 23, p. 100 (1918).
84 RADZISZEWSKI. — D. Ch. G. T. 18, p. 355 (1885).
85 NOLLER. — Organ. Synth. T. 13, p. 15 (1933).
86 GERHARDT. — Lieb. Ann. T. 60, p. 311 (1846).
87 ANSCHUTZ. — Lieb. Ann. T. 354, p. 121 (1907).
88 MEYER et SUNDMACKER. — D. Ch. G. T. 32, p. 2123 (1899).
89 KAUFFMANN. — D. Ch. G. T. 42, p. 3481 (1909).
90 HUBNER. — Lieb. Ann. T. 208, p. 291 (1881).
91 NAGELI. — Bull. Soc. Chim. (3) T. 11, p. 892 (1894).
92 BODROUX. — C. R., T. 138, p. 1427 (1904); Bull. Soc. Chim. T. 33, p. 831 (1905).
93 TCHELINZEFF et VYCHINSKAL. — Bull. soc. Chim. T. 36, p. 184 (1906).
94 BARRÉ. — Ann. Chim. T. 10, p. 218 (1928).
95 GAULT. — Bull. Soc. Chim. 4e série, T. 3, p. 369 (1908).
96 BISCHOFF et STEFANOWSKI. — D. Ch. G., T. 31, p. 2839 (1898).
97 GRIGNARD. — C.R., T. 130, p. 1322 (1900).
98 MEUNIER. — Bull. Soc. Chim. T. 29, p. 314 (1903).
99 BERGER et OLIVIER. — Rec. Trav. Chim. P. B., T. 46, p. 600 (1927).
100 WERNER et SEYBOLS. — D. Ch. G. T. 37, p. 3658 (1904).
101 BREDEAU. — Rev. Prod. Chim., T. 40, p. 678 (1937).
102 BOUVEAULT. — Bull. Soc. Chim. (3) T. 9, p. 368 (1893).
103 LEPERCQ. — Bull. Soc. Chim. (3) T. 7, p. 359
104 GENVRESSE. — Bull. Soc. Chim. (3) T. 7, p. 364 (1892).

Vu :
Clermont-Ferrand, le 16 Octobre 1944.
Le Président du Jury :
Y. VOLMAR.

Vu et approuvé :
Clermont-Ferrand, le 16 Octobre 1944.
Le Doyen de la Faculté de Pharmacie :
L'Assesseur faisant fonction,
Y. VOLMAR.

Vu et permis d'imprimer :
Clermont-Ferrand, le 17 Octobre 1944.
Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université :
Pour le Recteur,
Le Vice-Président du Conseil de l'Université :
André FORSTER.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction, ...	7
Première Partie, ...	18
α Aminonitriles.	21
α Aminonitriles mono substitués . .	29
α Aminonitriles disubstitués. . . .	40
Deuxième Partie.	48
α Aminoamides.	50
α Aminoamides mono substitués . .	54
α Aminoamides disubstitués. . . .	58
Troisième Partie.	64
α Aminoanilides.	66
α Aminoanilides mono substitués. . .	75
α Aminoanilides disubstitués. . . .	76
Conclusion.	86
Bibliographie.	89

IMPRIMERIE REGIONALE
37, Rue Montlosier, 37
CLERMONT-FERRAND